



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **62142168 A**(43) Date of publication of application: **25.06.87**

(51) Int. Cl.

**C07D277/22****A61K 31/425****A61K 31/425****C07D277/24****C07D277/30****C07D277/64****C07D417/12**
**/(C07D417/12 , C07D257:00 ,  
C07D277:00 )**
(21) Application number: **60228912**(22) Date of filing: **16.10.85**(71) Applicant: **MITSUBISHI CHEM IND LTD**
 (72) Inventor: **HAYASHI YOSHIO  
OGURI TOMEI  
SHINODA MAKI  
TSUTSUI MIKIO  
TAKAHASHI KAZUO  
MITSUDA KINJI**
**(54) THIAZOLE DERIVATIVE AND LEUKOTRIENE  
ANTAGONISTIC AGENT CONTAINING SAID  
DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT**

COPYRIGHT: (C)1987,JPO&amp;Japio

(57) Abstract:

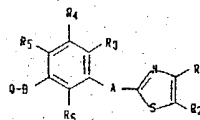
NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I ( $R_1$  and  $R_2$  are H, alkyl, alkoxy, carbonyl, phenyl or together from tetramethylene or butadienylene;  $R_3WR_6$  are H, OH, alkoxy, alkyl or halogen; A is 2-W4-membered linking group; B is 2-W 5-membered linking group; Q is carboxyl, alkoxy, OH, alkoxy, carbonyl or 5-tetrazolyl) and a salt thereof.

EXAMPLE:

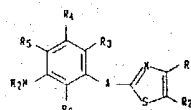
2-[trans-3-(cis-3-Carboxypropenamido)styryl]benzothiazole.

USE: A leukotriene antagonistic agent.

PREPARATION: For example, an aniline derivative expressed by formula II is reacted with a cyclic acid anhydride expressed by formula III ( $B_3$  is direct bond or 1-W 3-membered linking group) in a solvent preferably at room temperature W60°C to afford the aimed corresponding compound expressed by formula IV.



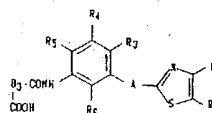
I



II



III



IV

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-142168

⑪ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)6月25日

C 07 D 277/22  
A 61 K 31/425

ABF  
AED

7330-4C

※審査請求 未請求 発明の数 2 (全45頁)

⑭ 発明の名称 チアゾール誘導体及びそれを有効成分とするロイコトリエンきつ抗  
剤

⑮ 特 願 昭60-228912

⑯ 出 願 昭60(1985)10月16日

⑰ 発 明 者 林 良 夫 茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬  
品株式会社研究所内

⑱ 発 明 者 小 栗 東 明 茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬  
品株式会社研究所内

⑲ 発 明 者 篠 田 真 樹 茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬  
品株式会社研究所内

⑳ 出 願 人 三菱化成工業株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

㉑ 代 理 人 弁理士 津 国 肇

最終頁に続く

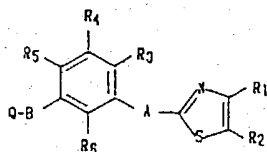
明 細 書

1. 発明の名称

チアゾール誘導体及びそれを有効成分とする  
ロイコトリエン拮抗剤

2. 特許請求の範囲

(1) 次式:

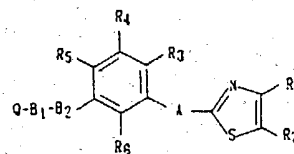


(式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、互いに独立して、水素原子、炭素数1~8のアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換若しくは非置換のフェニル基を表わすか、あるいは、共同して、縮合シクロヘキサン環に相当したテトラメチレン基又は縮合ベンゼン環に相当した、非置換の、若しくはハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基若しくは炭素数1~3のアルキル基で置換されたプタジエニレン基

を表わし; R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、互いに独立して、水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、炭素数1~3のアルキル基又はハロゲン原子を表わし; Aは、鎖員2~4の連結基を表わし; Bは、鎖員2~5の連結基を表わし; Qは、カルボキシ基、低級アルコキシ基、水酸基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基又は5-テトラゾリル基を表わす。)

で示されるチアゾール誘導体及び薬学的に許容されるその塩。

(2) 次式:



【式中、Aは、ビニレン基又はエチレン基を表わし; -B<sub>1</sub>-B<sub>2</sub>-は、

次式: -B<sub>1</sub>'-CONH-又は-B<sub>1</sub>'-NH-

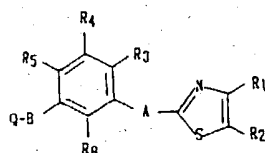
(式中、B<sub>1</sub>'は、直接結合又は鎖員1~3の

連結基を表わし、 $B_1^*$  は鎖員 1~4 の連結基を表わす。)

で示される連結基を表わし、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及び $Q$ は特許請求の範囲第1項で定義したとおりである]

で示される特許請求の範囲第1項記載のチアゾール誘導体及び薬学的に許容されるその塩。

(3) 次式:



(式中、 $R_1$ 及び $R_2$ は、互いに独立して、水素原子、炭素数 1~8 のアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又は置換若しくは非置換のフェニル基を表わすか、あるいは、共同して、縮合シクロヘキサン環に相当したテトラノチレン基又は縮合ベンゼン環に相当した、非置換の、若しくはハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級

わし、 $-B_1-B_2-$ は、

次式:  $-B_1^*-CONH-$ 又は $-B_1^*-NH-$

(式中、 $B_1^*$ は、直接結合又は鎖員 1~3 の連結基を表わし、 $B_1^*$ は、鎖員 1~4 の連結基を表わす。)

で示される連結基を表わし、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及び $Q$ は特許請求の範囲第3項で定義したとおりである]

で示されるチアゾール誘導体又は薬学的に許容されるその塩を有効成分とする特許請求の範囲第3項記載のロイコトリエン拮抗剤。

### 3. 発明の詳細な説明

#### [発明の技術分野]

本発明は、ロイコトリエン拮抗作用を有する新規なチアゾール誘導体及びそれを有効成分とするロイコトリエン拮抗剤に関する。

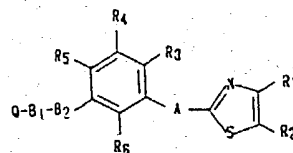
#### [従来技術]

アレルギー性疾患を予防又は治療するには、アナフィラキシーの媒介物の遊離を抑制する方法と、遊離した媒介物に対して拮抗剤を作用させる

アルコキシカルボニル基若しくは炭素数 1~3 のアルキル基で置換されたブタジエニレン基を表わし、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ は、互いに独立して、水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、炭素数 1~3 のアルキル基又はハロゲン原子を表わし、 $A$ は、鎖員 2~4 の連結基を表わし、 $B$ は、鎖員 2~5 の連結基を表わし、 $Q$ は、カルボキシ基、低級アルコキシ基、水酸基、炭素数 2~6 のアルコキシカルボニル基又は5-テラゾリル基を表わす。)

で示されるチアゾール誘導体又は薬学的に許容されるその塩を有効成分とすることを特徴とするロイコトリエン拮抗剤。

(4) 次式:



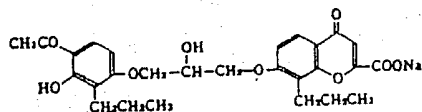
[式中、 $A$ は、ビニレン基又はエチレン基を表

方法がある。ジソディウム・クロモグリケート [ザ・メルク・インデックス(The Merck Index) 第9版 2585(1978)] や、トラニラスト [日薬理誌, 74, 699(1978)]は前者に属する代表的薬剤であり、後者に属するものとしては、アレルギー反応の媒介物の1つであるヒスタミンに拮抗する薬剤、例えば、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、アステミゾール、ターフェナジン、クレマスチン等が周知である。しかし、気管支喘息患者の肺から、抗ヒスタミン剤では拮抗されない物質、即ちSRS(Slow Reacting Substance)が遊離されていることが示唆され [プログル・アレルギー (Progr. Allergy), 6, 539(1962)]、最近では、このSRS[ロイコトリエン $C_4$ (LTC $_4$ )、ロイコトリエン $D_4$ (LTD $_4$ )及びロイコトリエン $E_4$ (LTE $_4$ )を総称してSRSと呼ばれている (ブロッグ・ナショナル・アカデ・サイ・ユーエスエー (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.), 76, 4275(1979)及び77, 2014(1980); ネイチャー (Nature), 285, 104 (1980))]がヒト喘息発作に関与する低分子因子と

考えられている (ブ洛克・ナショナル・アカデミー・サイ・ユー・エス・エー (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.), 80, 1712(1983))。

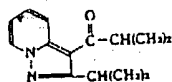
ロイコトリエン拮抗剤は特許又は文献上いくつか知られている。例えば、

次式:



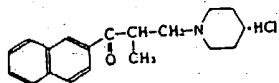
で示される FPL-55712 [エイジェンツ・アンド・アクションズ (Agents and Actions), 9, 133 (1979)]。

次式:



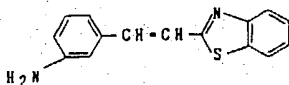
で示される KC-404 [ジャパ・ジェイ・ファーム (Jap. J. Pharm.), 33, 287(1983)]。

次式:



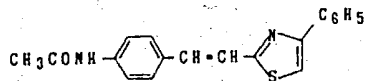
一方、チアゾール誘導体のうち、チアゾールの2位とフェニル基が2~4個の原子を介して結合している化合物としては、

次式:



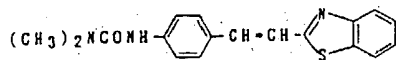
で示される化合物 (特開昭48-22460号公報)。

次式:



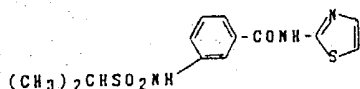
で示される化合物 [ファルマコ・エド・サイ (Farmaco, Ed. Sci.), 21, 740(1966)]。

次式:



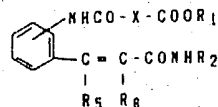
で示される化合物 (西独特許第 31 48 291号明細書) 及び

次式:

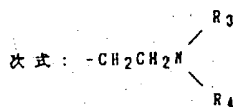


で示される KZ-111 [ケミカル・アブストラクト (Chem. Abstr.), 登録番号 72637-30-0] 及び

次式:



[式中、R<sub>1</sub>は、水素原子、炭素数1~4のアルキル基又は



(式中、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、それぞれ炭素数1~3のアルキルを表わす。)

で示される基を表わし; R<sub>2</sub>は、炭素数8~15のアルキル基又は炭素数8~12のシクロアルキル基を表わし; R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は、水素原子又はメチル基を表わす。]

で示される化合物 (米国特許第 4,296,129号明細書) 等が公知であるが、いずれも臨床的に適用されるには至っていない。

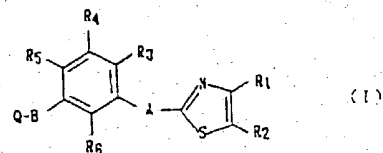
で示される化合物 (特開昭59-16871号公報) 等数多く知られているが、いずれにおいても、ロイコトリエン拮抗作用については、全く触れられていない。

本発明者等は、ロイコトリエンに対して拮抗作用を有し、ロイコトリエンに起因する各種疾患の治療薬として有効な化合物を探索した結果、新規なチアゾール誘導体が優れたロイコトリエン拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[発明の構成]

本発明のチアゾール誘導体は、

次式 (I) :



(式中、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、互いに独立して、水素原子、炭素数1~8のアルキル基、低級アルコキ

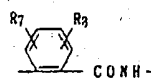
シカルボニル基又は置換若しくは非置換のフェニル基を表わすが、あるいは、共同して、縮合シクロヘキササン環に相当したテトラメチレン基又は縮合ベンゼン環に相当した、非置換の、若しくはハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基若しくは炭素数 1~3 のアルキル基で置換されたブタジエニレン基を表わし； $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 及び $R_6$ は、互いに独立して、水素原子、水酸基、低級アルコキシ基、炭素数 1~3 のアルキル基又はハロゲン原子を表わし；A は、鎖員 2~4 の連結基を表わし；B は、鎖員 2~5 の連結基を表わし；Q は、カルボキシ基、低級アルコキシ基、水酸基、炭素数 2~6 のアルコキシカルボニル基又は5-テトラゾリル基を表わす。）で示される化合物である。

前記式(1)において、炭素数 1~3 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基及びイソプロピル基が挙げられる。炭素数 1~8 のアルキル基としては、前述の炭素数 1~3 の

~8 の直鎖状及び分枝状の脂肪族基が挙げられる。低級アルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基及びイソプロポキシ基等の炭素数 1~3 の直鎖状及び分枝状のアルコキシ基が挙げられる。低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基及びイソプロポキシカルボニル基等の炭素数 2~4 の直鎖状及び分枝状のアルコキシカルボニル基が挙げられる。炭素数 2~6 のアルコキシカルボニル基としては、前述の低級アルコキシカルボニル基の他、ブトキシカルボニル基及びアミルオキシカルボニル基等の炭素数 5~6 のアルコキシカルボニル基並びにこれらの異性体置換基が挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。 $R_1$ 及び $R_2$ の定義における置換フェニル基の置換基としては、例えば、前述の、炭素数 1~3 のアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基及びハロゲン原子が挙げられる。A の定義における連結

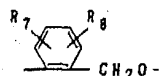
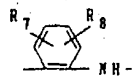
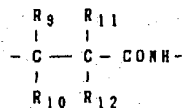
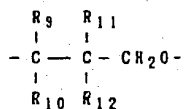
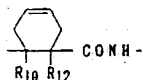
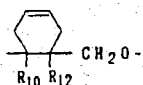
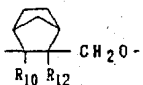
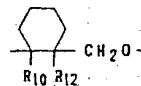
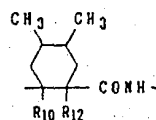
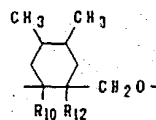
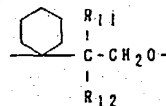
アルキル基の他、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、1-ブチル基、アミル基、イソアミル基、sec-アミル基、sec-イソアミル基(1,2-ジメチルプロピル基)、1-アミル基(1,1-ジメチルプロピル基)、ヘキシル基、イソヘキシル基(4-メチルペンチル基)、sec-ヘキシル基(1-メチルペンチル基)、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、ヘプチル基、イソヘプチル基(5-メチルヘキシル基)、2,2-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、4,4-ジメチルペンチル基、1,2-ジメチルペンチル基、1,3-ジメチルペンチル基、1,4-ジメチルペンチル基、1,2,3-トリメチルブチル基、1,1,2-トリメチルブチル基、1,1,3-トリメチルブチル基、オクチル基、イソオクチル基(6-メチルヘプチル基)、sec-オクチル基(1-メチルヘプチル基)及び1-オクチル基(1,1,3,3-テトラメチルブチル基)等の炭素数 4

基としては、連結基を構成する鎖員が 2~4 個の原子であるものであれば如何なるものでもよいが、特に、炭素原子、酸素原子、窒素原子からなるものが好ましい。かかる連結基としては、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$  が挙げられ、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  が更に好ましい。B の定義における連結基としては、連結基を構成する鎖員が 2~5 個の原子であるものであれば如何なるものでもよいが、特に、炭素原子、酸素原子、窒素原子からなるものが好ましい。かかる連結基としては、例えば、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CONH}-$  (式中、 $n$  は 0~3 の整数を表わす。)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-$  (式中、 $n$  は 1~4 の整数を表わす。)、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$  (式中、 $n$  は 1~4 の整数を表わす。)、 $-(\text{CH}_2)_n-$  (式中、 $n$  は 2~5 の整数を表わす。)、



(式中、 $R_7$ 及び $R_8$ は、互いに独立して、水素原子又は前記炭素数 1~3 のアルキル基を表わ

す。)

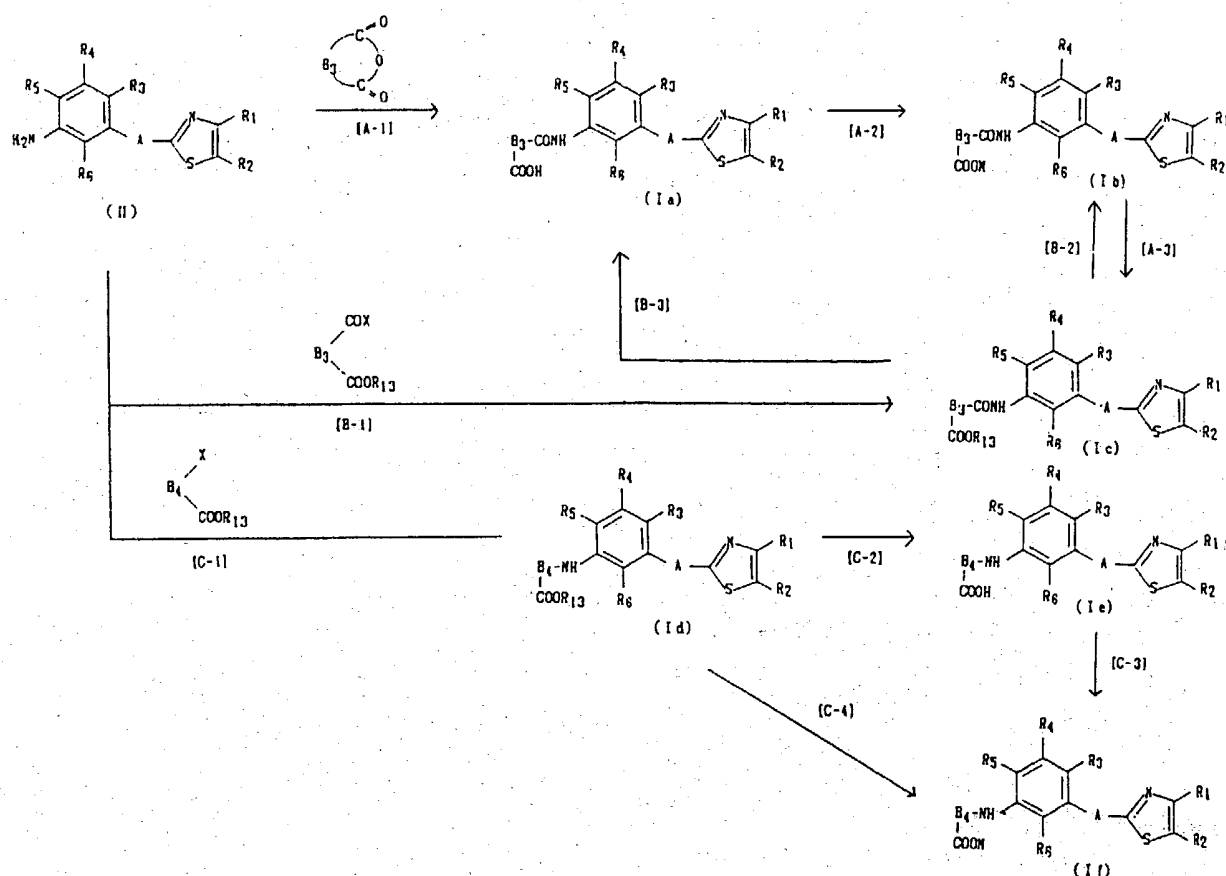
(式中、 $R_7$ 及び $R_8$ は前記と同義である。)(式中、 $R_7$ 及び $R_8$ は前記と同義である。)(式中、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 及び $R_{12}$ は、互いに独立して、水素原子、フェニル基又は炭素数1~6のアルキル基を表わす。)(式中、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 及び $R_{12}$ は前記と同義である。)(  $R_{10}$ 及び $R_{12}$ は前記と同義である。)(  $R_{10}$ 及び $R_{12}$ は前記と同義である。)(  $R_{10}$ 及び $R_{12}$ は前記と同義である。)(  $R_{10}$ 及び $R_{12}$ は前記と同義である。)(  $R_{10}$ 及び $R_{12}$ は前記と同義である。)(式中、 $R_9$ 及び $R_{11}$ は前記と同義である。)(  $R_{10}$ 及び $R_{12}$ は前記と同義である。)(  $R_{10}$ 及び $R_{12}$ は前記と同義である。)(  $R_{10}$ 及び $R_{12}$ は前記と同義である。)(式中、 $R_{11}$ 及び $R_{12}$ は前記と同義である。)(式中、 $R_{11}$ 及び $R_{12}$ は前記と同義である。)

が挙げられる。

本発明のチアゾール誘導体は、特定の異性体に限定されるものではなく、幾何異性体、立体異性体、光学異性体及びそれらの混合物、例えばラセミ体の全てを含むものである。

本発明のチアゾール誘導体は、種々の方法により合成することができる。

例えば、前記式(I)において、連結基Bが窒素原子を介してベンゼン環と結合している化合物は、以下に示す合成経路[A]~[C]により合成することができる。



合成経路中の $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 及び $A$ は前記と同義であり、 $B_3$ は直接結合又は鎖員1~3の連結基を表わし、 $B_4$ は鎖員1~4の連結基を表わし、 $M$ はアルカリ金属原子を表わし、 $X$ はハロゲン原子を表わし、 $R_{13}$ は炭素数1~5のアルキル基を表わす。

出発物質として用いられるアニリン誘導体(II)は、公知の方法〔テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters), 25, 839(1984)〕により合成することができる。

合成経路[A]では、アニリン誘導体(II)に対して、環状酸無水物を0.8~2等量作用させて化合物(Ia)を得る(工程[A-1])。反応溶媒としては、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；又はクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素が用いられる。本反応は、氷冷下から溶媒の沸点までの温度で実施すればよく、特に室温から60℃で実施することが好ましい。化合物(Ia)は、含水アルコー

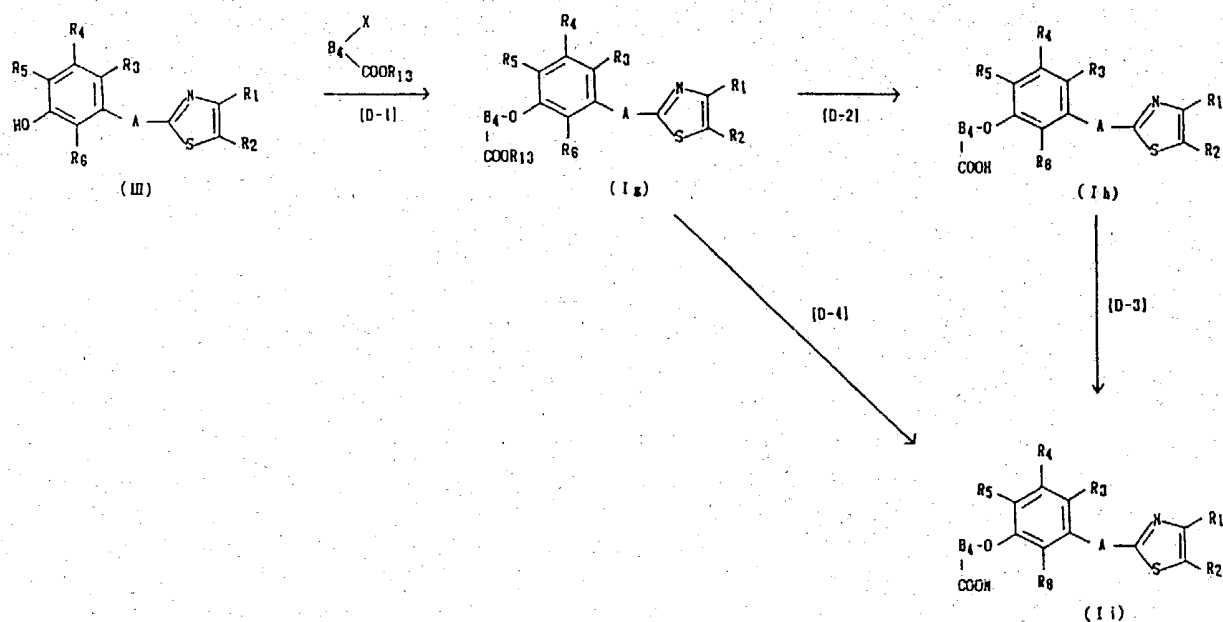
ル系溶媒中で該当するアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素塩、又は水酸化物を作用させることにより、アルカリ金属塩(Ib)にすることができる(工程[A-2])。更に、化合物(Ib)を、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒中で、1~3当量のハロゲン化アルキル又はスルホン酸アルキルエステル等のアルキル化剤を0~100℃で反応させることによりアルキル化を行い、カルボン酸エステル体(Ic)とすることができる(工程[A-3])。

合成経路[B]では、ジカルボン酸モノエステルモノハライドを、ピリジン、トリエチルアミン等の有機塩基；又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基の存在下、化合物(II)に0~100℃で作用させアシル化することにより化合物(Ic)を合成することができる(工程[B-1])。反応溶媒としては、芳香族炭化水素、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素又は非プロトン性極性溶媒が用いられる。化合物(Ic)は、常法により、

含水アルコール系溶媒中で、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属系無機塩基にて加水分解すると容易に化合物(Ib)に変換できる(工程[B-2])。また、前記加水分解後、鉱酸で処理すれば遊離のカルボン酸(Ia)が得られる(工程[B-3])。

合成経路[C]では、化合物(II)に、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下、ω-ハロカルボン酸エステルを芳香族炭化水素系、エーテル系又はハロゲン化炭化水素系溶媒中で、0℃から溶媒の沸点までの温度で反応させN-アルキル化することにより、化合物(Id)を合成することができる(工程[C-1])。化合物(Ie)は工程[B-3]と同様の手法により合成でき(工程[C-2])。化合物(Ii)は工程[A-2]又は工程[B-2]と同様にして合成できる(工程[C-3]、工程[C-4])。

前記式(I)において、連結基Bが酸素原子を介してベンゼン環と結合している化合物は、以下に示す合成経路[D]により合成することができる。





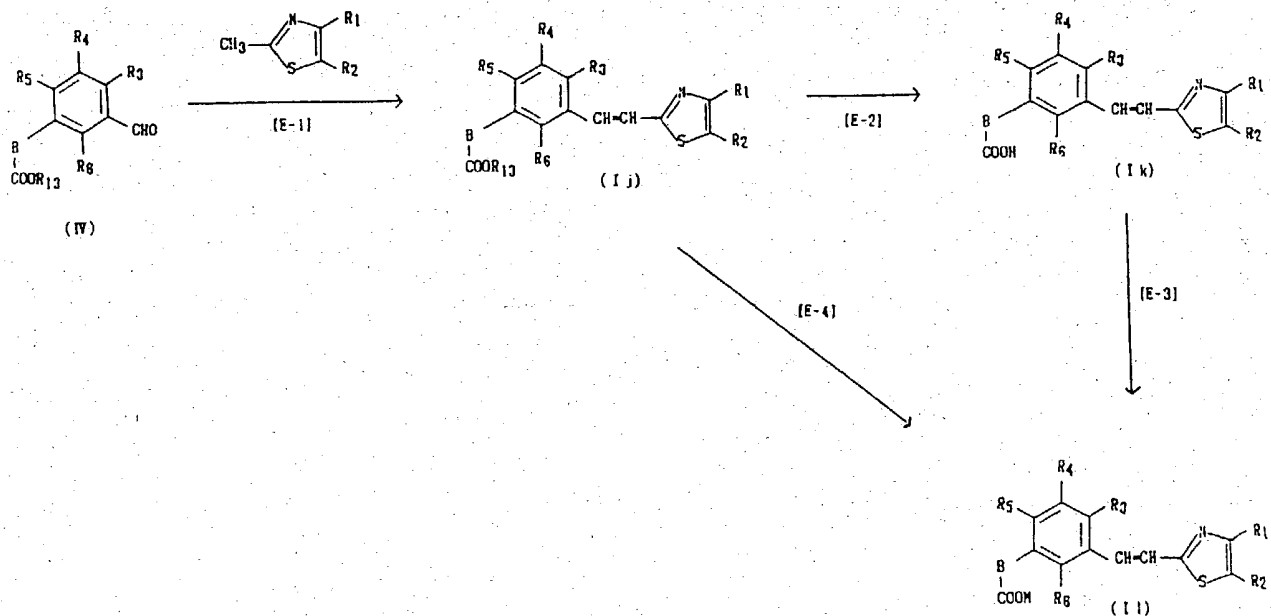
合成経路中の $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{13}$ 、 $A$ 、 $B$ 、 $X$ 及び $Y$ は前記と同義である。

出発物質として用いられるフェノール誘導体(Ⅲ)は、公知の方法〔ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry), 25, 1378(1982)〕により合成することができる。

化合物(Ⅲ)を、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系又はアルコール系溶媒中、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基の存在下、 $\omega$ -ハロカルボン酸エステルで0℃から溶媒の沸点までの温度にてO-アルキル化することにより、フェニルエーテル化合物(1g)を合成することができる(工程[D-1])。化合物(1b)は化合物(1g)より工程[B-2]と同様にして得られ(工程[D-2])。化合物(1i)は、化合物(1b)より工程[A-2]と同様な方法で(工程[D-3])。又は化合物(1g)より工程[B-2]と同様にして得られる(工程[D-4])。

前記式(Ⅰ)において、連結基Aがビニレン基

である化合物は、以下に示す合成経路[E]により合成することができる。



合成経路中のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>13</sub>、  
E及びMは前記と同義である。

出発物質として用いられるベンズアルデヒド誘導体(IV)は、公知の方法【ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry), 25, 1378(1982)】により合成することができる。

化合物(Ij)は、ベンズアルデヒド誘導体(IV)と2-メチルチアゾール類を無水酢酸中で窒素気流下、100~200℃に加熱することにより脱水縮合反応して得られる(工程[E-1])。化合物(Ij)を、工程[B-3]と同様にして加水分解すると、化合物(Ik)が得られる(工程[E-2])。化合物(Ik)より、工程[A-2]と同様にしてアルカリ金属塩(II)が得られる(工程[E-3])。アルカリ金属塩(II)は、化合物(Ij)より工程[B-2]と同様にして処理しても得られる(工程[E-4])。

本発明の化合物(I)は、顕著なロイコトリエン拮抗作用を有することを特徴とするものであ

る。ウム塩若しくはカルシウム塩又はアルミニウム塩が挙げられる。アンモニウム塩、低級アルキルアミン【例えば、トリエチルアミン】塩、ヒドロキシ低級アルキルアミン【例えば、2-ヒドロキシエチルアミン、ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、トリス-(ヒドロキシメチル)アミノメタン又はN-メチル-D-グルカミン】塩、シクロアルキルアミン【例えば、ジシクロヘキシルアミン】塩、ベンジルアミン【例えば、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン】塩及びジベンジルアミン塩のような適切な無毒性のアミン塩も、同様に、好ましいものである。本発明の化合物(I)のチアゾール環の塩基性に注目した場合、好ましい塩としては、塩酸塩、メタンスルホン酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩等の無毒性の塩が挙げられる。これらの塩は、水溶性であるため、注射剤として用いる場合に最適である。該ロイコトリエン拮抗剤において、治療上有効な成分の担体成分に対する割合は、1重量%から90重量%の

る。

即ち、本発明の化合物についてモルモットの摘出回腸を用いて、SRSに対する拮抗作用をin vitroで試験したところ極めて低濃度でも、SRSに対して選択的な拮抗作用を有していることが判明した。in vitro試験で強い作用がみられた本発明化合物のうち幾つかについて更に詳細なLTD<sub>4</sub>拮抗試験を、モルモットを用いてin vivoで行った結果、LTD<sub>4</sub>により誘発される喘息様症状を著明に抑制することが判明した。

本発明のロイコトリエン拮抗剤には、有効成分として、前記式(I)で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩が固体若しくは液体の医薬用担体若しくは希釈剤、即ち賦形剤、安定剤等の添加剤とともに含まれている。化合物(I)がカルボキシル基を有する場合、好ましい塩は、アルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩のような薬学的に許容される無毒性の塩であり、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシ

間で変動させうる。ロイコトリエン拮抗剤は、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤又は液剤等の剤形にして、経口投与してもよいし、注射剤として静脈内投与、筋肉内投与又は皮下投与してもよい。また、坐剤、点鼻剤、点眼剤又は吸入剤の剤形にして、直腸、鼻、目、肺の局所投与製剤として用いることもできる。また、注射用の粉末にして用時調製して使用してもよい。経口、経腸、非経口若しくは局所投与に適した医薬用の有機又は無機の、固体又は液体の担体若しくは希釈剤を本発明のロイコトリエン拮抗剤を調製するために用いることができる。固形製剤を製造する際に用いられる賦形剤としては、例えば乳糖、蔗糖、デンプン、タルク、セルロース、デキストリン、カオリン、炭酸カルシウム等が用いられる。経口投与のための液体制剤、即ち、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、液剤等は、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油等を含む。この製剤は、不

活性な希釈剤以外に補助剤、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味剤、芳香剤、着色剤又は保存剤等を含むことができる。液体製剤にしてゼラチンのような吸収されうる物質のカプセル中に含ませてもよい。経口投与の製剤、即ち、注射剤、坐剤、点鼻剤、点眼剤、吸入剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁化剤としては、例えば水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチン等が挙げられる。坐剤に用いられる基剤としては、例えばカカオ脂、乳化カカオ脂、ラウリン脂、ウィテップゾール等が挙げられる。製剤の調製方法は常法によればよい。

臨床投与量は、経口投与により用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、一般には、1日量0.01~1000mgであり、好ましくは0.01~100mgであるが、年齢、病態、症状により適宜増減することが更に好ましい。前記1日量のロイコトリエン拮抗剤は、1日に1回、又

クトル」及び「質量分析」を表わし、クロマトグラフィーによる分離の箇所に記載されている溶媒の割合は体積比を示し、「TLC」のカッコ内の溶媒は展開溶媒を示し、「IR」は特別の記載が無い場合はKBr錠剤法で測定したものであり、「NMR」のカッコ内の溶媒は測定溶媒を示している。

#### 合成例1

##### 4-イソプロピル-2-メチルチアゾールの合成

3-メチル-2-ブタノン 25gをメタノール 174mlに溶解し、反応液温度を0~5℃の範囲内に保ちつつ、臭素 15.8mlを滴下し、更に10℃で1時間攪拌した。その後、水 87mlを加えて室温で1晩攪拌した。反応終了後、エチルエーテルで抽出し、10%炭酸カリウム水溶液にて洗浄し、塩化カルシウムにて乾燥後、溶媒を留去すると1-プロモ-3-メチル-4-ブタノンの粗生成物が無色液体として53.2g得られた。更に精製することなく、上記プロモケトン 43.2gをエタノール 100mlに溶解し、チオアセタミド 19.7gのエタノール 150ml溶液に

は適当な間隔を置いて1日に2若しくは3回に分けて投与してもよいし、間欠投与してもよい。

また、注射剤として用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、1回量0.001~100mgを連続投与又は間欠投与することが好ましい。

#### 【発明の効果】

本発明によれば、顕著なロイコトリエン拮抗作用を有する新規なチアゾール誘導体を提供することができる。該チアゾール誘導体は、ロイコトリエン拮抗剤として、ロイコトリエンが関与する各種疾患の予防及び治療に有用である。

#### 【発明の実施例】

以下に、本発明を合成例、実施例及び試験例に基づいて更に詳細に説明するが、これらは、本発明の範囲を何ら制限するものではない。合成例及び実施例中の「IR」、「TLC」、「NMR」及び「MS」の記号は各々「赤外吸収スペクトル」、「薄層クロマトグラフィー」、「核磁気共鳴スペ

クトル」及び「質量分析」を表わし、クロマトグラフィーによる分離の箇所に記載されている溶媒の割合は体積比を示し、「TLC」のカッコ内の溶媒は展開溶媒を示し、「IR」は特別の記載が無い場合はKBr錠剤法で測定したものであり、「NMR」のカッコ内の溶媒は測定溶媒を示している。

IR (フィルム):  $\nu$  = 2950, 1510, 1450, 1185, 730  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.30 (6H, d), 2.68 (3H, s), 3.07 (1H, m), 6.67 (1H, s)

#### 合成例2

##### 4-イソプロピル-2-(トランス-3-ニトロステル)チアゾールの合成

無水酢酸 11.3mlに3-ニトロベンズアルデヒド 29.0gと4-イソプロピル-2-メチルチアゾール 27.1gを加え、窒素気流下、170℃で23時間反応した。反応終了後、低沸点物を減圧留去し、残りをエチルエーテル-n-ヘキサンから再結晶し、無白色結晶の標記化合物 16.8g (収率32%)を得た。

た。

NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.34(6H, d), 3.12(1H, s),

6.86(1H, s), 7.2~8.4(8H, m)

IR:  $\nu$  = 1625, 1590, 1435, 1305, 1210, 845,  
770 cm<sup>-1</sup>合成例 32-(3-ニトロフェニル)メトキシメチルベンゾチアゾールの合成

3-ニトロベンジルクロライド 1.80g, 2-ヒドロキシメチルベンゾチアゾール 1.3g と炭酸カリウム 0.54g をアセトン 20ml に加え、室温で 1.5 時間攪拌後、30 分間還流した。アセトンを減圧留去後、残渣を酢酸エチルエステルに溶解し、水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。この残渣をエチルエーテル-*n*-ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 1.7g (収率 73%) を得た。

IR:  $\nu$  = 1520, 1340, 1080, 800, 788, 725  
cm<sup>-1</sup>NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.65(2H, s), 4.90(2H, s),

20 分間に加えた。室温に冷却後、生じた沈殿物を濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、減圧乾燥した。粗生成物をトルエンで洗浄後、減圧乾燥して標記化合物 2.1g (収率 70%) を得た。

m.p.: 161~162 °C

IR:  $\nu$  = 1620, 1588, 1575, 1215, 950, 778  
cm<sup>-1</sup>合成例 6(1) 2-(トランス-3-ヒドロキシステリル)ベン  
ゾチアゾールの合成

3-ヒドロキシベンズアルデヒド 25g, 2-メチルベンゾチアゾール 38.8g, 無水酢酸 38.8ml とギ酸 7.7ml を混合し、120°C に 25 時間加熱した。低沸点物をトルエンと共に減圧留去し残渣をメタノール 150ml に加え、炭酸カリウム 3g を加えて 1 時間還流した。室温に冷却後、濾過して濾液を濃縮し生じた粗生成物をメタノールとエチルエーテルで洗浄し減圧乾燥して標記化合物 20.6g (収率 40%) を得た。

7.1~8.2(8H, m)

合成例 42-[2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル]ベンゾチアゾールの合成

2-(トランス-3-ヒドロキシステリル)ベンゾチアゾール 6.0g, 5% パラジウム-カーボン 0.5g をエタノール 80ml に加え、水素気流下、常圧、50~60°C で 3 時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧留去し、薄灰色結晶の標記化合物 5.5g (収率 92%) を得た。

IR:  $\nu$  = 3050, 1580, 1480, 1280, 780 cm<sup>-1</sup>

m.p.: 129~130 °C

合成例 52-(トランス-3-ヒドロキシステリル)-4-エチル5-メチルチアゾールの合成

2-(トランス-3-アミノステリル)-4-エチル-5-メチルチアゾール 3.0g を、20% 塩酸 18ml に加え、内温を 4~5 °C に保ちつつ、亜硝酸ナトリウム 0.86g の水溶液 3ml をゆっくり滴下した。上記温度で 1.5 時間攪拌後、沸騰水 50ml 中に反応液を

m.p.: 210~211 °C

IR:  $\nu$  = 1620, 1570, 1190, 1145, 935, 750  
cm<sup>-1</sup>

(2) (1) と同様の操作を行い、2-(トランス-3-ヒドロキシステリル)-4-フェニルチアゾール (収率 21%) を得た。

m.p.: 150~151 °C

IR:  $\nu$  = 3450, 1580, 1280, 950, 730 cm<sup>-1</sup>合成例 7エチル 5-(3-シアノフェニル)-4-ペンテノエートの合成

60% 水素化ナトリウム 0.68g を無水ジメチルスルホキシド 14ml に加え、窒素気流下、75~80°C に加熱してジメルアニオンを生成させ、室温に冷却後、3-エトキシカルボニルプロピルトリフェニルホスホニウムブロマイド 8.3g の無水ジメチルスルホキシド 20ml 溶液に加えた。室温で 5 分間攪拌後、3-シアノベンズアルデヒド 1.5g の無水ジメチルスルホキシド 4ml 溶液を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、5% 塩酸を加えて反応を

止め、トルエンを用いて抽出した。溶媒を減圧留去後、エチルエーテル-n-ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物の標記化合物0.94g(収率36%)を得た。

IR(液膜):  $\nu = 1725, 1245, 1180, 1150, 980, 785 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4): \delta = 1.25(3\text{H}, \text{t}), 2.2 \sim 2.8(4\text{H}, \text{m}), 4.09(2\text{H}, \text{q}), 8.2 \sim 8.6(2\text{H}, \text{m}), 7.3 \sim 7.7(4\text{H}, \text{m})$

#### 合成例 8

##### エチル 5-(3-ホルミルフェニル)ペンタノエートの合成

エチル 5-(3-シアノフェニル)-4-ペンタノエート 660mg と 5%パラジウム-カーボン60mgをエタノール 6ml 中に加え、水素気流下、室温で18時間接触還元を行った。触媒を濾去後、濾液を減圧留去し、粗生成物600mgを次の反応に用いた。

無水塩化第一スズ986mgを無水エチルエーテルに懸濁させ、これに塩化水素ガスを2分間導入

ゾール 5.04gを室温で加え、次に4-プロモブチロニトリル 2.96gを加えて、110℃で7時間反応を行った。反応終了後、酢酸エチルエステルを用いて抽出し、溶媒を減圧留去後、残渣を酢酸エチルエステル-エチルエーテル-n-ヘキサン(2:5:5)を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し無色油状物の標記化合物2.55g(収率40%)を得た。

n.p.: 97~98℃

IR:  $\nu = 3400, 2250, 1600, 950, 760 \text{ cm}^{-1}$

#### 合成例 10

##### 4-イソプロピル-2-(トランス-3-アミノスチリル)チアゾールの合成

4-イソプロピル-2-(トランス-3-ニトロスチリル)チアゾール 18.8gをエタノール 60ml に溶解し、これに塩化第一スズ・2水和物48.4gの60mlエタノール溶液を室温で加え、1.5時間還流した。反応液を室温に冷却後、30%水酸化ナトリウム水溶液を添加しpH13とした後、酢酸エチルエステルを用いて塩基性部を抽出し硫酸マグネシウム

し、均一な溶液とした。次に上記飽和カルボン酸エステル800mgをエチルエーテル 4ml に溶解したものを加え、再び塩化水素ガスを1分間導入した後、室温で5時間攪拌した。次に反応液にエチルエーテルと水を各々 5ml 加えて、室温で1時間攪拌後、トルエンで有機層を抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をエチルエーテル-n-ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色油状物の標記化合物480mg(収率68%)を得た。

IR(液膜):  $\nu = 1725, 1690, 1440, 1365, 1235, 1180, 1020, 790 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4): \delta = 1.20(3\text{H}, \text{t}), 1.4 \sim 1.9(4\text{H}, \text{m}), 2.0 \sim 2.9(4\text{H}, \text{m}), 4.05(2\text{H}, \text{q}), 7.2 \sim 7.8(4\text{H}, \text{m}), 9.88(1\text{H}, \text{s})$

#### 合成例 9

##### 2-[トランス-3-(3-シアノプロピルアミノ)スチリル]ベンゾチアゾールの合成

トルエン50mlに、トリエチルアミン2.02gと2-(トランス-3-アミノスチリル)ベンゾチア

で乾燥後、溶媒を減圧留去した。生じた固体残渣をエチルエーテル-n-ヘキサンより再結晶し淡黄白色の標記化合物7.1g(収率47%)を得た。

n.p.: 82~83℃

IR:  $\nu = 3430, 3300, 1600, 1580, 980, 780, 740 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3): \delta = 1.32(6\text{H}, \text{d}), 2.90 \sim 3.4(1\text{H}, \text{m}), 3.70(2\text{H}, \text{s}), 8.5 \sim 7.3(7\text{H}, \text{m})$

#### 合成例 11

##### 各種チアゾール誘導体の合成

合成例10と同様に処理することにより、以下の第1表に整理番号1~32及び36~38として示す各種チアゾール誘導体を得た。

#### 合成例 12

##### 2-[2-(3-アミノフェニル)エチル]-4-エチル-5-メチルチアゾールの合成

2-(3-アミノスチリル)-4-エチル-5-メチルチアゾール1.0gと5%パラジウム-カーボン 200mgをエタノール 20ml に加え、水素ガス雰囲気下、室温常圧で12時間接触還元を行った。反応液を濾過

後、希塩を減圧留去し、淡黄色結晶の標記化合物 0.90g(収率90%)を得た。

m.p.: 64~65℃

IR:  $\nu$  = 3410, 1590, 1300, 1120, 950, 760  $\text{cm}^{-1}$

#### 合成例13

##### 各種2-[2-(3-アミノフェニル)エチル]チアゾールの合成

合成例12と同様に処理することにより、第1表に整理番号34及び35として示す各種2-[2-(3-アミノフェニル)エチル]チアゾールを得た。

#### 合成例14

##### 2-(トランス-3-アミノ-4-ヒドロキシステリル)ベンゾチアゾールの合成

2-(トランス-3-アミノ-4-メトキシステリル)ベンゾチアゾール 282mgをジクロロメタン 30mlに溶解し、-70℃で三臭化リン 380mgを加え、徐々に室温にもどして一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え弱アルカリ性とした後、酢酸エチルエステルにて抽出した。無

(収率77%)を得た。

m.p.: 165~167℃

IR:  $\nu$  = 1710, 1630, 1305, 1100, 755  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例1

##### 2-[トランス-3-(シス-3-カルボキシプロペナミド)ステリル]ベンゾチアゾールの合成 (化合物番号1)

トルエン 8mlに 2-(トランス-3-アミノステリル)ベンゾチアゾール 158mgと無水マレイン酸 71mgを加え、80℃で1時間加熱した。室温に冷却後、生じた結晶を濾取しエタノールから再結晶し、黄白色の標記化合物 184mg(収率88%)を得た。

m.p.: 190~191℃

IR:  $\nu$  = 1700, 1625, 1550, 1480, 1405, 953  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例2

##### 各種アニリドカルボン酸の合成

実施例1と同様に処理することにより、第2表に化合物番号 2~165として示す標記化合物を得

た。水酸化ナトリウムで乾燥し、希塩を減圧留去し、標記化合物 260mg(収率97%)を得た。

m.p.: 192~193℃

IR:  $\nu$  = 3400, 1590, 1510, 1290, 800, 760  $\text{cm}^{-1}$

#### 合成例15

##### 2-(トランス-3-アミノ-8-ヒドロキシステリル)ベンゾチアゾールの合成

合成例14と同様に処理することにより、第1表に整理番号33として示す標記化合物を得た。

#### 合成例16

##### 2-(トランス-3-アミノステリル)-5-メトキシカルボニルベンゾチアゾールの合成

ジオキササン 50ml、メタノール 30mlの混合希塩に、5-メトキシカルボニル-2-(トランス-3-ニトロステリル)ベンゾチアゾール 2.0gを加え、激しく攪拌下、塩化カルシウム 0.37gの水 55ml溶液と亜鉛末 9.8gを加え、2時間還流した。室温に冷却後、反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、生じた固体残渣をトルエンで洗浄し、標記化合物 1.4g

た。

#### 実施例3

##### 2-(トランス-3-オキザリルアミノステリル)-4-フェニルチアゾールの合成 (化合物番号166)

ジオキササン 40mlに 2-(トランス-3-エチルオキザリルアミノステリル)-4-フェニルチアゾール 1.0gを懸濁し、激しく攪拌しながら20%水酸化カリウム水溶液 1mlを加えて室温で1時間加水分解した。反応液に20%塩酸を加えてpH 1~2とし、生じた黄色沈殿物を濾取しエタノールとクロロホルムで洗浄後、減圧乾燥し標記化合物 870mg(収率94%)を得た。

m.p.: 291~292℃

IR:  $\nu$  = 1715, 1685, 1590, 1520, 1300, 1180, 740  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例4

##### 各種アニリドカルボン酸の合成

実施例3と同様に処理することにより、第2表に化合物番号 167~169として示す標記化合物を

得た。

**実施例 5**

2-[トランス-3-(3-カルボキシプロピルアミノ)スチリル]-4-プロピルチアゾールの合成 (化合物番号170)

トルエン20mlに2-(トランス-3-アミノスチリル)-4-プロピルチアゾール732mg、エチル4-プロモブチレート1170mg、トリエチルアミン608mgを加え、100℃で21時間反応を行った。反応液を室温に冷却後、エタノール10mlと5%水酸化ナトリウム水溶液10mlを加え、室温で1.5時間攪拌してエステル加水分解を行った。反応終了後、エタノールを減圧留去し、残渣に10%塩酸を加えてpH1~2とした後、エチルエーテルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して生じた固体をエチルエーテルから再結晶して標記化合物629mg(収率84%)を得た。

m.p.: 115~118℃

IR:  $\nu$  = 1705, 1595, 1480, 1190, 940, 740  $\text{cm}^{-1}$

実施例7と同様に処理することにより、第2表に化合物番号184~188として示す標記化合物を得た。

**実施例 9**

2-[トランス-3-(シス-3-イソアミルオキシカルボニルプロベナミド)スチリル]ベンゾチアゾールの合成 (化合物番号189)

ヘキサメチルリン酸トリアミド6mlに2-[トランス-3-(シス-3-カルボキシプロベナミド)スチリル]ベンゾチアゾールのナトリウム塩1.0gとヨウ化イソアミル2.13gを加え室温で4時間攪拌した。常法によりトルエンにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をエチルエーテル-トルエンから再結晶した。標記化合物816mg(収率55%)を得た。

m.p.: 82~83℃

IR:  $\nu$  = 3400, 1720, 1660, 1580, 1440, 1200, 755  $\text{cm}^{-1}$

**実施例 10**

各種アニリドカルボン酸エステルの合成

**実施例 6**

各種アニリノカルボン酸の合成

実施例5と同様に処理することにより、第2表に化合物番号171~182として示す標記化合物を得た。

**実施例 7**

2-(トランス-3-エチルオキザリルアミノスチリル)-4-フェニルチアゾールの合成 (化合物番号183)

トルエン30mlにピリジン0.7gと2-(トランス-3-アミノスチリル)-4-フェニルチアゾール2.0gを加え、0℃で攪拌下、エチルオキザリルクロライド1.1gのトルエン5ml溶液を滴下後、50℃に1.5時間加熱した。反応液を氷水にあげ、生じた結晶を濾取し乾燥後、クロロホルムより再結晶して標記化合物を2.5g(収率90%)を得た。

m.p.: 183~184℃

IR:  $\nu$  = 3325, 1715, 1700, 1300, 730  $\text{cm}^{-1}$

**実施例 8**

各種アニリドカルボン酸エステルの合成

実施例9と同様に処理することにより、第2表に化合物番号190~195として示す標記化合物を得た。

**実施例 11**

2-[トランス-3-(4-エトキシカルボニル)ブチルスチリル]ベンゾチアゾールの合成 (化合物番号196)

エチル5-(3-ホルミルフェニル)ペンタノエート480mg、2-メチルベンゾチアゾール322mgと無水酢酸0.11mlの混合物を窒素気流下で170℃に30時間加熱した。反応液を直接エチルエーテル-n-ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、褐色油状物の標記化合物320mg(収率45%)を得た。

IR:  $\nu$  = 1720, 1620, 1485, 1180, 950, 750  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H-NMR}(\text{CCl}_4)$ :  $\delta$  = 1.25(3H,t), 1.35~2.05(4H,m), 2.01~2.85(4H,m), 4.07(2H,q), 7.05~8.10(10H,m)

**実施例 12**

各種 2-(トランス-3-アルコキシカルボニルアルキレンスチリル)ベンゾチアゾールの合成

実施例11と同様に処理することにより、第2表に化合物番号 197~198 として示す標記化合物を得た。

実施例13

2-[トランス-3-(3-エトキシカルボニルプロピル)アミノスチリル]ベンゾチアゾールの合成  
(化合物番号199)

トルエン10mlに 2-(トランス-3-アミノスチリル)ベンゾチアゾール1.0g、エチル4-ブロモブレート 0.78gとトリエチルアミン0.4gを加え、100℃で20時間攪拌した。室温に冷却後、トルエンにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残液を酢酸エチルエステル-n-ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物951mg(収率86%)を得た。

m.p.: 88~89℃

NMR(CDC<sub>2</sub>g):  $\delta$  = 1.25(3H, t), 2.0(2H, s),

m.p.: 150~151℃

IR:  $\nu$  = 1720, 1585, 1260, 1190, 1025, 950, 755cm<sup>-1</sup>

実施例18

各種アルコキシカルボニルアルキルフェニルエーテルの合成

実施例15と同様に処理することにより、第2表に化合物番号 207~212 として示す標記化合物を得た。

実施例17

2-[トランス-3-(シス-3-カルボキシプロベナミド)スチリル]ベンゾチアゾールナトリウム塩の合成 (化合物番号213)

メタノール 350mlに 2-[トランス-3-(シス-3-カルボキシプロベナミド)スチリル]ベンゾチアゾール 17.3gを加え、次に炭酸水素ナトリウム 4.1gの水75ml溶液を加え、1時間還流した。溶媒を減圧留去し、残液の粗結晶をエタノールとエチルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して標記化合物 18.9g(収率 定量的)を得た。

2.35(2H, t), 3.22(2H, t),

4.23(2H, q), 8.45~8.10

(10H, s)

実施例14

各種アニリノカルボン酸エステルの合成

実施例13と同様に処理することにより、第2表に化合物番号 200~205 として示す標記化合物を得た。

実施例15

2-(トランス-3-エトキシカルボニルメトキシスチリル)ベンゾチアゾールの合成 (化合物番号208)

アセトン30mlに 2-(トランス-3-ヒドロキシスチリル)ベンゾチアゾール 200mg、エチルプロモアセテート0.11mlと炭酸カリウム131mgを加え、4時間還流した。室温に冷却後、エチルエーテルを用いて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残液の粗結晶をエチルエーテルとn-ヘキサンで洗浄後、減圧乾燥して標記化合物207mg(収率77%)を得た。

m.p.: 258~259℃(分解)

IR:  $\nu$  = 1650, 1625, 1580, 1490, 855, 750 cm<sup>-1</sup>

実施例18

各種チアゾール基を有するカルボン酸のナトリウム塩の合成

実施例17と同様に処理することにより、第2表に化合物番号 214~385 として示す標記化合物を得た。

実施例19

2-[トランス-3-(3-カルボキシプロピル)アミノスチリル]ベンゾチアゾールナトリウム塩の合成 (化合物番号398)

エタノール 8mlに 2-[トランス-3-(3-エトキシカルボニルプロピル)アミノスチリル]ベンゾチアゾール 1.18gと 5%水酸化ナトリウム水溶液 5mlを加え、60℃で1.5時間攪拌した。溶媒をトルエンと共に減圧留去後、残液にエタノールを加え、50℃に加温し、室温に冷却後、生じた結晶を濾取し、エタノール-エチルエーテルで洗浄後、



減圧乾燥して標記化合物 1.11g(収率 97%)を得た。

m.p.: 239~240 °C

IR:  $\nu$  = 1360, 1570, 1410, 940, 780  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 20

各種チアゾール基を有するカルボン酸のナトリウム塩の合成

実施例 19と同様に処理することにより、第 2 表に化合物番号 397~413 として示す標記化合物を得た。

#### 実施例 21

2-[トランス-3-(シス-2-カルボキシシクロヘキサノイル)アミノステリル]ベンゾチアゾールの N-メチル-D-グルカミン塩の合成 (化合物番号 414)

メタノール 8ml と水 1ml の混合溶液中に N-メチル-D-グルカミン 98mg と 2-[トランス-3-(シス-2-カルボキシシクロヘキサノイル)アミノステリル]ベンゾチアゾール 200mg を加えて室温で 30 分間攪拌した。溶液を減圧留去後、生じた粗結晶

チルリチウムの  $\alpha$ -ヘキサン溶液 (1.55M) を 2.8ml 滴下した。同温度で 25 分間攪拌後、 $\gamma$ -ブチロラクトン 375mg を注入し、1 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルエステルを用いて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧濃縮して得られた粗結晶をエチルエーテルで洗浄後、乾燥して標記化合物 180mg(収率 12%)を得た。

m.p.: 191~192 °C

IR:  $\nu$  = 3400, 1640, 1580, 1530, 1420, 1050, 940, 755  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 24

2-[トランス-3-(4-ヒドロキシブトキシ)ステリル]ベンゾチアゾールの合成 (化合物番号 423)

エチルエーテル 40ml に 2-[トランス-3-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)ステリル]ベンゾチアゾール 1.0g を加え、氷冷下でリチウムアルミニウムヒドリド 114mg を加えた。同温度で 30 分間、室温で 40 分間攪拌後、水 114 $\mu$ l、15% 水酸化ナトリウム水溶液 114 $\mu$ l、水 340 $\mu$ l を順次

をエタノール-エチルエーテルより再結晶し、標記化合物 215mg(収率 73%)を得た。

m.p.: 113~115 °C, 245~246 °C

IR:  $\nu$  = 1880, 1540, 1410, 1080, 750  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 22

各種チアゾール基を有するカルボン酸の有機塩基との塩の合成

実施例 21と同様に処理することにより、第 2 表に化合物番号 415~421 として示す標記化合物を得た。第 2 表中、次の略号を用いた。

MG: N-メチル-D-グルカミン

Tri: トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン

#### 実施例 23

2-[トランス-3-(4-ヒドロキシブタノイルアミノ)ステリル]ベンゾチアゾールの合成 (化合物番号 422)

無水テトラヒドロフラン 15ml に 2-[トランス-3-アミノステリル]ベンゾチアゾール 1.0g を溶解し、-78°C に冷却して窒素ガス雰囲気下で  $\alpha$ -ブ

ゆっくり加えてアルミニウムコンプレックスを分解した後、トルエンを用いて接触した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧留去して生じた粗結晶を氷冷下、エチルエーテルにて洗浄し、減圧乾燥して標記化合物 570mg(収率 84%)を得た。

m.p.: 88~90 °C

IR:  $\nu$  = 3280, 1590, 1570, 1285, 950, 760  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 25

2-[トランス-3-(3-(5-テトラゾリル)プロピルアミノ)ステリル]ベンゾチアゾールの合成 (化合物番号 424)

ジメチルホルムアミド 5ml にアジ化ナトリウム 390mg と 2-[トランス-3-(3-シアノプロピルアミノ)ステリル]ベンゾチアゾール 838mg を加え、120 °C に 7 時間加熱した。室温に冷却後、酢酸エチルエステルにて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧濃縮した。酢酸エチルエステルを用いたシリカゲルカラムクロマトグラ

フイーにより精製し標記化合物 250mg(収率 35%)を得た。

m.p.: 188~189 °C

IR:  $\nu$  = 1625, 1595, 1480, 1430, 950, 780  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 28

2-[トランス-3-(2-カルボキシアニリノ) スチリル] ベンゾチアゾールの合成 (化合物番号 425)

イソアミルアルコール 10ml に 2-(トランス-3-アミノスチリル) ベンゾチアゾール 504mg, 2-クロロ安息香酸 311mg, 炭酸カリウム 280mg, ヨウ素 1mg と銅粉末 15mg を加え, 8 時間還流した。溶媒を減圧留去し, 残渣を酢酸エチルエステルにて抽出し, 溶媒留去後の粗生成物を酢酸エチルエステル-トルエンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し標記化合物 83mg(収率 11%)を得た。

IR:  $\nu$  = 1830, 1570, 1380, 1285, 1200, 750  $\text{cm}^{-1}$

2-(トランス-3-アミノスチリル)-4,5-ジメチルチアゾール 230mg, アクリル酸メチル 1ml と, 酢酸 2滴をトルエン 1.5ml に加え, 18 時間還流した。常法により酢酸エチルエステルにて抽出し, 溶媒を減圧留去して残渣を酢酸エチルエステル-n-ヘキサンを用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, アクリル酸エステル付加体 180mg を得た。次に, このエステル 180mg をエタノール 5ml に溶解し, 5%水酸化ナトリウム水溶液 2ml を加え, 室温で 1 時間攪拌して加水分解した。生じた沈殿物を濾取し, 水洗し, エチルエーテルで洗浄後, 減圧乾燥して標記化合物 90mg(収率 28%)を得た。

m.p.: 120~123 °C

IR:  $\nu$  = 1595, 1550, 1405, 945, 785  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 29

2-[トランス-3-(2-カルボキシエチルアミノ) スチリル]-4-フェニルチアゾールナトリウム塩の合成 (化合物番号 426)

実施例 28 と同様に処理することにより, 標記化

m.p.: 148~150 °C

#### 実施例 27

2-[トランス-3-(2-カルボキシエチルアミノ) スチリル] ベンゾチアゾールナトリウム塩の合成 (化合物番号 428)

アセトニトリル 1ml に 2-(トランス-3-アミノスチリル) ベンゾチアゾール 1.0g と  $\beta$ -プロピオラクトン 1ml を加え, 1 時間還流した。アセトニトリルを減圧留去後, 残渣にトルエンと 10%塩酸を加えて不溶物を濾去後, 濾液に 10%水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし生じた沈殿物を濾取した。粗生成物をメタノール-酢酸エチルエステルより再結晶して標記化合物 224mg(収率 18%)を得た。

m.p.: 250°C (分解)

IR:  $\nu$  = 1585, 1405, 1005, 940, 750  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 28

2-[3-(2-カルボキシエチルアミノ) スチリル]-4,5-ジメチルチアゾールナトリウム塩の合成 (化合物番号 427)

合物 83mg(収率 23%)を得た。

m.p.: 281~283 °C (分解)

IR:  $\nu$  = 1700, 1590, 1440, 1220, 1195, 760  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例 30

2-[トランス-3-(2-カルボキシエトキシ) スチリル] ベンゾチアゾールの合成 (化合物番号 429)

ジメチルホルムアミド 3ml に 80%水酸化ナトリウム 47mg と 2-(トランス-3-ヒドロキシスチリル) ベンゾチアゾール 300mg を加え, 室温で 30 分間攪拌した後,  $\beta$ -プロピオラクトン 74  $\mu\text{l}$  を加え, 更に 4.5 時間攪拌した。常法によりクロホルムにより酸性部を抽出し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を減圧留去し, 粗結晶をエチルエーテルで洗浄後, 減圧乾燥して標記化合物 118mg(収率 31%)を得た。

m.p.: 177~178 °C

IR:  $\nu$  = 1705, 1590, 1440, 1215, 1195, 960, 760  $\text{cm}^{-1}$

実施例31錠剤の製造

よく粉砕した 2-[トランス-3-(シス-3-カルボキシプロベナミド)スチリル]ベンゾチアゾールナトリウム塩(化合物番号213) 1000g、乳糖5900g、結晶セルロース2000g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース1000g、ステアリン酸マグネシウム100gをよく混合し、直接打錠法にて1錠100mg、中前記化合物10mgを含有する素錠を造った。この素錠に糖衣又はフィルムコートをした。この素錠に糖衣及びフィルムコーティング錠を製造した。

実施例32カプセル剤の製造

よく粉砕した 2-[トランス-3-(シス-3-カルボキシプロベナミド)スチリル]ベンゾチアゾールナトリウム塩(化合物番号213) 1000g、トウモロコンデンプン3000g、乳糖5900g、結晶セルロース1000g、ステアリン酸マグネシウム100gを混和して1カプセル120mg、中前記化合物10mgを含有す

11.9mM、 $MgCl_2$  1.05mM、 $CaCl_2$  1.8mM、 $NaH_2PO_4$  0.4mM、グルコース5.8mMである。浴中の液温を37℃に保ち、95%酸素/5%二酸化炭素で通気した。ヒスタミン及びアセチルコリンによる収縮を除くために、上記緩衝液には $10^{-7}$ g/mlのメピラミンと $5 \times 10^{-8}$ g/mlのアトロピンを添加した。等尺性測定はアイソトニックトランスデューサー(TD-112S、日本光電)強力置換変換器で行い、強力グラム数の変化としてレクチコーダー(RTG-4124、日本光電)で記録した。回腸には受動的に0.5gの張力を負荷し、モルモット肺より抽出したSRSに対する回腸収縮反応を得た。SRSの1単位(ヒスタミン5mg相当)による持続的収縮高を対照とした。種々の濃度の被験薬を組織浴中に添加し、対照の収縮を50%減弱する被験薬濃度(IC<sub>50</sub>)を最小有効濃度とし結果を第2表及び第3表に示した。

実施例35LTD<sub>4</sub>拮抗作用 in vivo

体重 350~500gの雄性ハートレイ(Hartley)

るカプセル剤を製造した。

実施例33吸入剤の製造

よく粉砕した 2-[トランス-3-(シス-3-カルボキシプロベナミド)スチリル]ベンゾチアゾールナトリウム塩(化合物番号213)5g、中鎖飽和脂肪酸トリグリセリド10g、ソルビタンモノオレート0.2gをよく混合し、薬和物各15.2mgを5mlのエアゾール用アルミ容器に秤取し、更に1容器当たり、フロン12/114(1:1混合物)84.8mgを低温充填した後、1噴射100μlの定量アブプターをとりつけ、1容器5ml中、前記化合物5mgを含有する定量噴霧の吸入剤を製造した。

実施例34SRS拮抗作用 in vitro

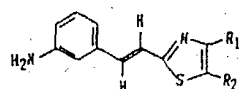
体重 200~450gの雌性ハートレイ(Hartley)系モルモットの回腸終末部を摘出し、管腔を洗浄後、この回腸を下記成分からなるタイロッド溶液を含有する5mlの組織浴内に握えつけた。その成分とは  $NaCl$  138mM、 $KCl$  2.7mM、 $NaHCO_3$

系モルモットをウレタン麻酔下に、ハーバードタイプの人工呼吸器を用いコンツェット-レスラー(Konzett-Ressler)法を改変した方法で気道抵抗を測定した。LTD<sub>4</sub> 0.1~1.0 μg/kgの静脈内投与による気道抵抗増加に対する、被験薬の十二指腸内投与による抑制率(%)を算出し結果を第2表及び第4表に示した。

試験例急性毒性試験

ddr系雄性マウス 8週令 4~5匹を1群として、本発明の化合物を1%トラガント溶液に懸濁させ経口投与し、7日間観察を行い死亡数を調べ結果を第5表に示した。

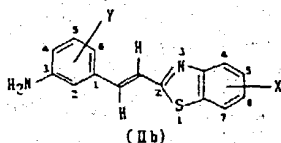
第1-1表



(IIa)

整理番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	融点 (°C)
1	Me	Me	148~149
2	Et	"	78~77
3	"	H	80~81
4	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	"	81~82
5	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	"	79~80
6	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	"	56~57
7	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	"	85~86
8	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	"	58~57
9	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	"	50~51
10	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	Et	58~59
11	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> C-	H	74~75
12	Me	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	58~59
13	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	"	138~139

第1-2表

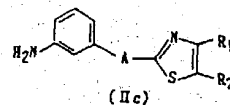


(IIb)

整理番号	X	Y	融点 (°C)
22	H	H	178~179
23	5-OMe	"	143~144
24	5-Me	"	150~151
25	5-Cl	"	168~169
26	6-OMe	"	158~160
27	H	2-Me	118~120
28	"	6-OMe	147~148
29	"	4-Cl	174~178
30	"	6-Cl	191~192
31	"	2-OH	180~181
32	"	4-OMe	155~156
33	"	8-OH	234~238

整理番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	融点 (°C)
14	-COOEt	H	83~84
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		158~157
16	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	H	137~138
17	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	"	177~178
18	m-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	"	117~118
19	p-EtOOC-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	"	145~146
20	p-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	"	158~157
21	p-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	"	141~142

第1-3表

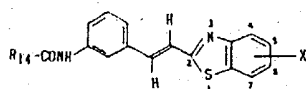


(IIc)

整理番号	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A	融点 (°C)
34		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		79~80
35	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-	H	"	-*
36	H	"	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -	-**
37	"	"	-OCH <sub>2</sub> -	120~121
38	"	"	-NHCH <sub>2</sub> -	102~103

\* IR: 1600, 1450, 1180, 1100, 770, 730

\*\* IR: 1620, 1460, 1310, 1090, 885, 760

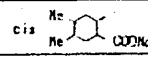
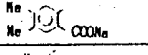
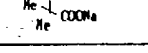
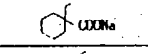
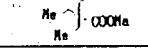
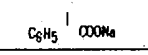
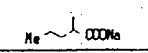
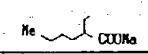
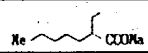
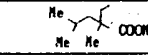
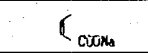
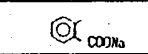
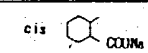


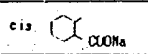
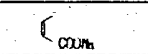
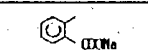
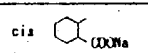
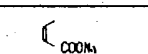
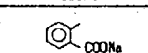
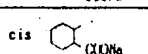
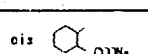
化合物 番 号	R <sub>14</sub>	X	融 点 (°C)	物 性 值	抗SRS 作 用 [最小有效 浓度(N)]	与通底 树脂的加 热相容性 (%)
2		H	193~ 4	IR 1700, 1670, 1580, 1541, 1280, 750	5×10 <sup>-8</sup>	
3	cis	"	191~ 2	IR 1705, 1680, 1542, 1488, 1080, 755	5×10 <sup>-8</sup>	
4	cis	"	190~ 3	IR 1705, 1660, 1600, 1540, 950, 760		
5	trans	"	238~ 7	IR 1715, 1650, 1530, 1080, 950, 750		
6	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	"	219~ 20	IR 1690, 1540, 1315, 1210, 760		
7	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	"	227~ 30	IR 1705, 1640, 1530, 1415, 1080, 765		
8	cis	"	189~ 90	IR 1690, 1670, 1410, 1200, 950, 750		
9		"	198~202	IR 1705, 1650, 1540, 1250, 780		
10		"	168~171	IR 1660, 1550, 1495, 1440, 1215, 955, 755		
11		"	177~ 8	IR 1710, 1670, 1545, 1200, 755		





化合物 番 号	R <sub>14</sub>	X	融 点 (°C)	物 性 值	抗SRS 作 用 (最小有效 浓度%)	气态中 抗SRS 作用率 (%)
12		H	160~ 1	IR 1680, 1540, 1200, 950, 750		
13		"	191~ 2	IR 1705, 1660, 1540, 1180, 755		
14		"	189~ 70	IR 1700, 1660, 1540, 1200, 950, 750		
15		"	163~ 4	IR 1710, 1660, 1540, 750		
16		"	140~ 1	IR 1700, 1655, 1540, 1310, 950, 750		
17		"	191~ 2	IR 1680, 1540, 1417, 1190, 753		
18		"	169~ 70	IR 3210, 2950, 1680, 1540, 1080, 950, 750		
19		5-Me	211~ 2	IR 1695, 1620, 1550, 1400, 850, 785		
20		"	207~ 8	IR 1705, 1650, 1260, 940, 790, 690		
21	cis	"	184~ 5	IR 1715, 1680, 1525, 1200, 945, 790		
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	"	248~ 50	IR 1710, 1650, 1580, 1180, 945, 800		
23	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	"	236~ 8	IR 1710, 1655, 1425, 1200, 955, 780		
24		5-Cl	224~ 5	IR 1695, 1550, 1400, 950, 855, 785		

化合物 番号	R <sub>14</sub>	X	融点 (°C)	物 性 値	抗SRS 作用 (最小有効 濃度(M))	気道膜 抗増加 抑制率 (%)
25		5-Cl	248~50	IR 1700, 1580, 1230, 1065, 785		
26		"	189~90	IR 1700, 1520, 1350, 1200, 950, 800		
27	$-(CH_2)_2COOH$	"	244~5	IR 1690, 1650, 1580, 1200, 940, 800		
28	$-(CH_2)_3COOH$	"	228~7	IR 1705, 1680, 1540, 1200, 945, 800		
29		5-Me	109~200	IR 1730, 1690, 1550, 1180, 850, 780		
30		"	198~8	IR 1710, 1580, 1235, 950, 780		
31		"	>350	IR 1700, 1550, 1405, 1180, 1120, 950, 790		
32	$-(CH_2)_2COOH$	"	251~2	IR 1700, 1650, 1180, 940, 800		
33		6-Me	208~9	IR 1710, 1660, 1600, 1540, 1485, 1260, 1180, 830		
167		H	277~80	NMR (CDCl <sub>3</sub> -DMSO-d <sub>6</sub> ): δ=8.56(2H,d), 6.83~6.9(1H, m), 10.07(1H, s)	2×10 <sup>-7</sup>	
168		"	213~5	NMR (CDCl <sub>3</sub> -DMSO-d <sub>6</sub> ): δ=7.33~8.30(1H, m), 10.73(1H, broad s)	10 <sup>-7</sup>	
184		"	180~1.5	IR 1705, 1680, 1545, 1300, 760		
185		"	150~4	IR 1730, 1700, 1300, 1208, 770		

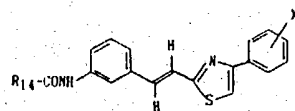
化合物 番号	R <sub>14</sub>	X	融点 (°C)	物 性 値	抗SRS 作用 (最小有効 濃度(M))	気道膜 抗増加 抑制率 (%)
186	$EtOOCCH_2-$	H	124~7	IR 1740, 1650, 1580, 1440, 1150, 940, 750		
190		"	130~1	IR 1685, 1615, 1580, 1210, 750		
191		"	132~3	NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ=1.82(6H,d), 1.27~1.90(3H,m), 4.18(2H,m), 6.82~6.25(8H,m)		
192	$MeOOC(CH_2)_2-$	"	140~1	IR 1735, 1680, 1580, 1550, 1420, 1155, 950, 780	5×10 <sup>-7</sup>	
193	$EtOOC(CH_2)_2-$	"	148~50	IR 1720, 1680, 1540, 1175, 765		
194		"	149~51	IR 1730, 1690, 1178, 953, 750		
195		"	82~3	IR 1720, 1580, 1440, 1200, 755		
214		"	171~3	IR 1560, 1480, 1445, 1220, 950		
215		"	274~7	IR 1640, 1600, 1580, 1560, 1380, 743		
216		"	255~7	IR 1640, 1550, 1483, 1405, 750		85
217		"	150~60	IR 1660, 1580, 1420, 1305, 750		
218	$NaOOC(CH_2)_2-$	"	249~50	IR 1665, 1580, 1415, 945, 755		
219	$NaOOC(CH_2)_3-$	"	200~2	IR 1650, 1550, 1410, 940, 750		









化合物 番号	R <sub>14</sub>	X	融点 (°C)	物 性 値	抗SRS 作 用 (最小有効 濃度(M))	気道風 抵抗加 損率(R (%)
220		"	180~ 3	IR 1705, 1580, 1405, 1310, 760		
221		H	187~202	IR 1625, 1580, 1400, 950, 760		
222		"	150~ 5	IR 1655, 1540, 945, 870, 750		
223		"	168~ 71	IR 1680, 1550, 1485, 1440, 1215, 955, 755		
224		"	120~ 5	IR 1650, 1540, 1210, 940, 750		89
225		"	125~ 30	IR 1635, 1540, 1385, 925, 730		
226		"	125~ 30	IR 1650, 1545, 1400, 950, 750		
227		"	180~ 3	IR 1685, 1550, 950, 750	5×10 <sup>-6</sup>	
228		"	200~ 1	IR 2910, 1655, 1545, 1305, 750		
229		"	145~ 50	IR 1650, 1540, 1210, 950, 750		
230		5-Me	225~ 9	IR 1680, 1590, 1440, 1305, 950, 780		
231		"	273~ 5	IR 1680, 1580, 1550, 845	5×10 <sup>-6</sup>	
232		"	280~303	IR 1680, 1590, 1530, 1400, 1300, 950, 785		83

化合物 番号	R <sub>14</sub>	X	融点 (°C)	物 性 値	抗SRS 作 用 (最小有効 濃度(M))	気道風 抵抗加 損率(R (%)
233	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	"	228~ 31	IR 1660, 1585, 1410, 950, 790		
234	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	5-Me	213~ 5	IR 1655, 1570, 1535, 1410, 1200		
235		5-COOMe	330~ 5	IR 1700, 1585, 1540, 1400, 1300, 760		
236		5-Cl	257~ 60	IR 1630, 1580, 1490, 1430, 955		
237		"	293~ 8	IR 1680, 1590, 1565, 1490, 1390		
238		"	284~ 94	IR 1680, 1580, 1530, 1400, 950, 790		
239	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	"	230~ 4	IR 1625, 1580, 1540, 1430, 940		
240	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	"	215~ 7	IR 1650, 1570, 1540, 1430, 940		
241		5-OMe	215~ 7	IR 1630, 1585, 1430, 1280, 950, 800		
242		"	295~ 8	IR 1675, 1590, 1540, 1490, 1390		
243		"	>350	IR 1560, 1400, 1270, 1190, 800		
244	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	"	241~ 3	IR 1655, 1550, 1420, 950, 725		
245		6-OMe	260~ 5	IR 1680, 1585, 1480, 1280, 950, 800		

化合物 番号	R <sub>14</sub>	X	融 点 (°C)	物 性 値	抗SRS 作 用 [最小有効 濃度(μg)]	気道感 抗増加 抑制率 (%)
415	 -COOH	H	173~80	IR 1625, 1580, 1350, 1330, 1060, 750		
416	 -COOH	"	108~9	IR 1625, 1615, 1550, 1380, 1050, 750		
417	 -COOH	"	135~40 224~5	IR 1650, 1550, 1475, 1080, 755		
418	Trans  -COOH	"	95~8 (分 解)	IR 1660, 1550, 1400, 1080, 750		
419	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	"	162~3	IR 1630, 1605, 1600, 1580, 1410, 1060, 750		

第2-2表




化合物 番号	R <sub>14</sub>	X	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作 用 [最小有効 濃度(μg)]	気道感 抗増加 抑制率 (%)
34	 -COOH	H	199~200	1740, 1720, 1700, 1620, 1540, 1400, 845, 725	2×10 <sup>-4</sup>	
35	 -COOH	"	201~5	1720, 1620, 1575, 1550, 1242, 735		
36	cis  -COOH	"	205~8	1695, 1680, 1540, 1440, 1280, 945, 750		
37	cis  -COOH	"	204~5	1690, 1540, 1410, 1200, 940, 755		
38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -COOH	"	237~8	1690, 1650, 1530, 1405, 735		
39	<sup>13</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	"	190~2	1700, 1650, 1595, 1400, 950, 725		
40	cis  -COOH	"	159~60	3300, 2950, 1700, 1545, 1190, 950, 725		
41	cis  -COOH	"	202~3	1700, 1542, 1195, 945, 755		
42	 -COOH	"	184~5	1685, 1680, 1600, 1328, 950, 730		
43	 -COOH	"	182~4	1660, 1550, 1490, 1440, 1210, 955, 755		

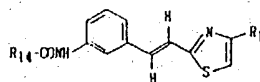








化合物 番 号	R <sub>14</sub>	X	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作 用 [最小有効 濃度(μ)]	気道感 抗増加 抑制率 (%)
44		p-Cl	204~ 7	1695, 1815, 1530, 1395, 1080, 945, 840, 735		
45		"	218~ 20	1720, 1840, 1620, 1610, 1580, 1245, 780, 760		
46	cis	"	214~ 5	1680, 1580, 1470, 1400, 940, 825, 770		
47	cis	"	210~ 3	1685, 1580, 1540, 1200, 940, 770		
48	$-(CH_2)_3COOH$	"	178 ~ 81	1685, 1655, 1585, 1530, 1400, 950, 740		
49	cis	p-Me	203~ 4	1692, 1540, 1180, 850, 775		
50	cis	"	202~ 3	1690, 1540, 1200, 945, 775		
51	cis	o-Me	197~ 8	1680, 1540, 1180, 940, 770		
52	cis	p-OMe	187~ 8	1685, 1530, 1250, 1175, 770		
53	cis	p-COOEt	204~ 5	1705, 1545, 1415, 1280		
246		H	225~ 8	1650, 1560, 1440, 850, 735		
247		"	266~ 70	1660, 1580, 1550, 1480, 1380, 950, 730		
248	cis	"	234~ 5	1842, 1540, 1400, 955, 735		85








化合物 番 号	R <sub>14</sub>	X	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作 用 [最小有効 濃度(μ)]	気道感 抗増加 抑制率 (%)
249	cis	H	149~ 50	1650, 1540, 1400, 955, 720		
250	$NaOOC(CH_2)_2-$	"	295~ 8	1645, 1555, 1430, 1410, 815, 735		
251	$NaOOC(CH_2)_3-$	"	275~ 7	1680, 1600, 1540, 1400, 955, 730		
252	cis	"	170~ 4 (分 解)	1665, 1550, 1405, 950, 730		
253		"	150~ 2 (分 解)	1650, 1580, 1480, 1400, 950	5×10 <sup>-6</sup>	
254		"	136~ 9	1660, 1550, 1480, 1440, 1210, 955, 755		
255		p-Cl	225~ 8	1560, 1470, 1085, 945, 735		
256		"	307~ 20	1680, 1610, 1580, 1530, 1385, 705		
257	cis	"	273~ 5	1660, 1550, 1465, 1080, 945, 825, 740		
258	cis	"	159~ 62	1660, 1560, 1470, 1400, 1085, 740		
259	$NaOOC(CH_2)_3-$	"	288~ 91	1680, 1600, 1550, 1400, 1095, 955, 745		
260	cis	p-Me	255~ 6	1685, 1580, 1480, 1405, 950, 740		
261	cis	"	152~ 3	1660, 1550, 1480, 1405, 950, 740		








化合物 番 号	R <sub>14</sub>	X	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作 用 (最小有効 濃度(M))	気道低 抗増加 率(RR) (%)
262	cis 	m-Me	170~ 80	1660, 1540, 1400, 950, 700, 730		
263	"	p-Me	>280	1685, 1590, 1480, 1240, 745		
264	"	p-COONa	>340	1690, 1590, 1540, 1400, 1290, 740		

第2-3表











化合物 番 号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub>	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作 用 (最小有効 濃度(M))	気道低 抗増加 率(RR) (%)
54	 COOH	Me	157~ 8	1700, 1620, 1550, 965, 855	5×10 <sup>-7</sup>	
55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	"	199~200	1720, 1640, 1530, 1080, 945		
56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	"	208~ 10	1705, 1645, 1525, 1080, 950		
57	 COOH	Et	149~ 50	1690, 1620, 1530, 850		
58	 COOH	"	181~ 3	1720, 1580, 1550, 1245, 780		
59	cis 	"	192~ 3	1690, 1655, 1540, 1200, 790		
60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	"	191~ 2	1690, 1540, 1320, 1190, 780		
61	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	"	146~ 7	1705, 1643, 1530, 1180, 950, 780		
62	 COOH	Cl <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	151~ 2	1700, 1620, 1550, 1410, 860		
63	 COOH	"	180~ 1	1720, 1625, 1580, 1245, 781		









化合物 番 号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub>	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗 S R S 作 用 [最小有効 濃度(M)]	気道感 知増加 作用率 (%)
64	cis 	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	171~ 2	1685, 1540, 1200, 785		
65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	"	173~ 4	1685, 1540, 1320, 1190, 950, 775		
66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	"	130~ 1	1715, 1640, 1440, 1185, 950, 775		
67		CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	151~ 3	1695, 1615, 1545, 1400, 950, 855		
68		"	168~ 8	1715, 1650, 1575, 1480, 1240, 950, 780		
69	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	"	149~ 51	1700, 1680, 1540, 1480, 1320, 850, 755		
70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	"	81~ 3	1680, 1650, 1600, 1555, 1465, 1135, 950, 775		
71		CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	143~ 4	1700, 1550, 1410, 970, 860		
72		"	178~ 8	1720, 1620, 1575, 1550, 1415, 1240, 960, 775		
73	cis 	"	181~ 3	1690, 1540, 1440, 1410, 1200, 945		
74	cis 	"	153~ 5	1690, 1540, 1410, 1200, 945		
75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	"	149~ 51	1710, 1650, 1580, 1440, 1180, 945		
76	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	"	87~ 8	1680, 1658, 1605, 1340, 1200, 780		










化合物 番 号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub>	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗 S R S 作 用 [最小有効 濃度(M)]	気道感 知増加 作用率 (%)
77		CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	142~ 3	1700, 1620, 1555, 1535, 1405, 885		
78		"	175~ 8	1710, 1625, 1580, 1550, 1250		
79	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	"	145~ 6	1720, 1680, 1585, 1530, 1440		
80	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	"	140~ 1	1715, 1645, 1580, 1530		
81		CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -	140~ 1	1700, 1555, 1407, 880		
82		"	155~ 7	1720, 1623, 1580, 1243, 985, 780		
83	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	"	144~ 5	1720, 1680, 1530, 1180, 960, 780		
84	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	"	127~ 8	1710, 1653, 1530, 785		
85	cis 	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	160~ 2	1685, 1540, 1200, 940		
86		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C-	185~ 8	1700, 1550, 1405, 980, 880		
87		"	167~ 8	1720, 1580, 1230, 955, 780		
88	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	"	171~ 2	1720, 1660, 1165, 960, 790		
89	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	"	139~ 40	1705, 1680, 1550, 1220, 960, 790		

化合物 番号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub>	融点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作用 [最小有効 濃度(M)]	気道感 知増加 抑制率 (%)
90		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl-	140~ 9	1695, 1615, 1540, 1300, 845		
91		"	118~ 20	1690, 1620, 1525, 950		
92		"	182~ 3	1720, 1580, 1240, 953, 778		
93	cis	"	169~ 70	1705, 1640, 1533, 1185, 955		
94	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	"	158~ 9	1700, 1680, 1580, 1410, 955, 790, 740		
95	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	"	143~ 4	3270, 1710, 1640, 1440, 1180, 940		
96		"	175~ 8	1690, 1550, 1450, 960, 785		
97		"	175~ 6	2950, 1710, 1650, 1180, 950, 775		
98		"	180~ 1	1707, 1640, 1543, 1170, 960, 783		
99		"	198~ 200	1705, 1680, 1540, 960, 695		
100		"	155~ 6	1705, 1655, 1540, 1170, 955, 780		
101		"	147~ 8	1705, 1657, 1165, 955, 780		
102		"	154~ 5	1880, 1540, 1405, 1190, 950, 785		

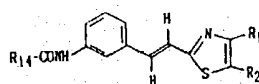
化合物 番号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub>	融点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作用 [最小有効 濃度(M)]	気道感 知増加 抑制率 (%)
103		"	175~ 8	1680, 1540, 950, 790		
104		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl-	155~ 6	3300, 2950, 1680, 1540, 950, 780		
265		Me	158~ 7	1630, 1550, 1440, 940, 850, 765		
266	"	Et	135~ 40	1660, 1555, 1440, 950, 850, 780		
267		"	152~ 5	1650, 1580, 1385, 955, 780		
268	cis	"	144~ 8	1660, 1547, 1405, 950, 780		
269	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	"	165~ 70	1680, 1555, 1410, 950, 785		
270	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	"	210~ 1	1845, 1550, 1410, 950, 785		
271		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	118~ 20	1660, 1580, 1440, 950, 780		
272		"	161~ 3	1640, 1585, 1580, 950, 780		
273	cis	"	137~ 40	1660, 1550, 1405, 950, 780		
274	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	"	183~ 5	1680, 1550, 1410, 1190, 950, 780	10 <sup>-7</sup>	
275	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	"	195~ 7	1650, 1555, 1410, 950, 785		









化合物 番 号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub>	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作 用 [最小有効 濃度(M)]	気道阻 加増率 [0.01M] (%)
276		$-(CH_2)_3CH_3$	123 ~ 7	1695, 1615, 1545, 1400, 950, 855		
277		$-(CH_2)_3CH_3$	120 ~ 5	1650, 1600, 1580, 1560, 1385, 1325, 955		
278	$NaOOC(CH_2)_2-$	"	185 ~ 90	1665, 1580, 1410, 950, 785		
279	$NaOOC(CH_2)_3-$	"	187 ~ 92	1650, 1580, 1555, 1435, 1410, 955		
280		$-(CH_2)_4CH_3$	135 ~ 8	1660, 1555, 1430, 948, 850		
281		"	118 ~ 20 (分 解)	1680, 1545, 1410, 955, 780		
282	$cis$ 	"	135 ~ 40	1680, 1545, 1410, 950, 780		
283	$cis$ 	$-(CH_2)_4CH_3$	95 ~ 98	1660, 1560, 1410, 950, 780		
284	$NaOOC(CH_2)_2-$	"	170 ~ 8	1680, 1555, 1410, 945, 780		
285	$NaOOC(CH_2)_3-$	"	225 ~ 8	1648, 1545, 1410, 948, 787		
286		$-(CH_2)_5CH_3$	115 ~ 7	1665, 1570, 1440, 955, 860		
287		"	118 ~ 20	1650, 1600, 1580, 1560, 1390, 955	$2 \times 10^{-6}$	
288	$NaOOC(CH_2)_2-$	"	176 ~ 80	1660, 1555, 1410, 950		

化合物 番 号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub>	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作 用 [最小有効 濃度(M)]	気道阻 加増率 [0.01M] (%)
289	$NaOOC(CH_2)_3-$	"	167 ~ 70	1650, 1550, 1410, 955		
290		$-(CH_2)_6CH_3$	125 ~ 7	1660, 1560, 1440, 950, 850, 780		
291		"	114 ~ 6	1650, 1580, 1390, 955, 780	$10^{-7}$	
292	$NaOOC(CH_2)_2-$	"	150 ~ 5	1660, 1558, 1410, 950, 785		
293	$NaOOC(CH_2)_3-$	"	199 ~ 200	1650, 1555, 1415, 955, 790		
294	$cis$ 	$-(CH_2)_7CH_3$	171 ~ 3	1650, 1540, 1400, 950, 780		
295		$-C(CH_3)_3$	154 ~ 6	1660, 1560, 1440, 1350, 950, 780		
296		"	168 ~ 71	1640, 1580, 1560, 1385, 955, 740		
297	$NaOOC(CH_2)_2-$	"	174 ~ 7	1660, 1600, 1580, 1415, 955		
298	$NaOOC(CH_2)_3-$	"	192 ~ 3	1680, 1605, 1560, 1415, 955	$5 \times 10^{-6}$	
299		$-CH(CH_3)_2$	140 ~ 5	1660, 1560, 1440, 1350, 950, 780		
300		"	145 ~ 50	1650, 1600, 1555, 1380, 950, 740		
301	$cis$ 	"	130 ~ 2	1660, 1540, 1400, 955, 780		

化合物 番 号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub>	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作 用 [最小有効 濃度(M)]	気道抵抗増加 抑制率 (%)
302	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	"	207~ 10	1680, 1550, 1410, 945, 780		
303	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	260~ 70 (分 解)	1650, 1555, 1408, 943, 630		
304		"	150~ 3	1660, 1550, 1445, 1400, 1210, 955, 780		
305		"	120~ 8	1680, 1550, 1410, 950, 700		
306		"	100~ 5 (分 解)	1650, 1540, 1400, 950, 780		
307		"	127~ 30	1680, 1575, 1380, 930, 710	2×10 <sup>-9</sup>	
308		"	120~ 5 (分 解)	1680, 1550, 1280, 960, 785		96
309		"	55~ 60	1650, 1550, 1400, 950, 780		
310		"	130~ 5	1650, 1540, 1400, 950, 775		93
311		"	120~ 3	1650, 1540, 1400, 950, 780		
312		"	90~ 95	1650, 1540, 1400, 950, 780		

第2-4表



化合物 番 号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作 用 [最小有効 濃度(M)]	気道抵抗増加 抑制率 (%)
105		Me, Me	150~ 2	1705, 1620, 1580, 1540, 940, 840		
106		"	181~ 3	1700, 1650, 1545, 1255, 785		
107	cis 	"	175~ 7	1660, 1600, 1545, 1210, 960, 780		
108	trans 	"	195~200	1705, 1655, 1605, 1545, 1180, 960, 780		
109	cis 	"	197~200	1680, 1580, 1540, 1430, 1215, 950, 780		
110	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	"	203~ 4	1710, 1660, 1600, 1550, 1400, 1230, 790		
111	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	"	160~ 9	1700, 1660, 1600, 1550, 1210, 945		
112	cis 	"	206~ 7	1675, 1540, 1405, 1200, 940, 785		
113		"	167~ 70	1650, 1540, 1440, 780		
114		"	199~200	1680, 1540, 1200, 950, 700		



化合物 番号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作 用 [最小有効 濃度(M)]	気道用 投与加 担割合 (%)
115		Et, Me	173~ 4	1670, 1540, 1410, 1280, 955, 800		
116		"	166~ 7	1720, 1580, 1250, 950, 700		
117	cis	"	186~ 7	3320, 2910, 1690, 1540, 1410, 945, 780		
118	-(Cl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	"	215~ 6	1680, 1540, 1300, 950, 780		
119	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	"	163~ 4	3270, 1710, 1650, 1530, 1200, 780		
120	cis	"	178~ 9	1700, 1660, 1540, 1210, 780		
121		"	200~ 1	1703, 1650, 1540, 1250, 780		
122		"	211~ 2	1680, 1540, 1410, 950, 785		
123		"	209~ 10	1677, 1540, 1200, 950, 785		
124		"	184~ 5	1700, 1655, 1600, 1540, 1175, 960, 785		
125		Cl <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , Et	144~ 5	1720, 1600, 1550, 948, 845		
126		"	142~ 3	1700, 1438, 1380, 1100, 710		
127	cis	"	181~ 3	1690, 1650, 1540, 1210, 950, 780		

化合物 番号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作 用 [最小有効 濃度(M)]	気道用 投与加 担割合 (%)
128	-(Cl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	Cl <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , Et	160~ 1	1710, 1660, 1605, 1545, 960, 785		
129	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> COOH	"	81~ 2	1685, 1660, 1605, 1340, 1195, 780		
130		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	204~ 8	1720, 1620, 1580, 1545, 1235, 950, 780		
131	cis	"	133~ 5	1680, 1580, 1530, 1410, 1200, 950, 785		
132		Me, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	173~ 6	1720, 1620, 1580, 1545, 1240, 955, 780		
133	cis	"	164~ 7	1700, 1655, 1600, 1540, 1080, 960, 780		
134	cis	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> , Et	161~ 3	1690, 1650, 1540, 1210, 950, 780		
135	cis	-COOEt, H	202~ 4	1680, 1545, 1415, 1205, 950, 790		
136		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	190~ 3	1690, 1541, 1405, 850, 735		
137	-(Cl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOH	"	236~ 7	1680, 1595, 1530, 1250, 804		
169		Me, Me	255~ 60	1710, 1670, 1600, 1545, 1250, 970, 785		
187	EtOOC	"	163~ 4	1700, 1680, 1550, 1295, 1155, 780		
313		"	163~ 7	1620, 1550, 1480, 1350, 1210, 940, 850		

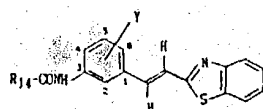
化合物 番号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作 用 [最小有効 濃度(M)]	抗増殖 作用抑制 率(%)
314		Me, Me	185 ~ 7	1655, 1580, 1550, 1385, 950, 780		
315	<i>cis</i>	"	177 ~ 9	1675, 1550, 1410, 1410, 950, 780		
316	<i>Trans</i>	"	242 ~ 8	1680, 1550, 1405, 945, 775		
317	<i>cis</i>	"	177 ~ 80	1680, 1575, 1540, 1430, 780		85
318	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	"	203 ~ 8	1650, 1630, 1560, 1410, 950, 780		
319	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	"	201 ~ 3	1655, 1555, 1410, 950, 780		
320		"	167 ~ 70	1650, 1540, 1440, 1250, 950, 775		
321		"	155 ~ 60	1680, 1540, 1400, 950, 780		
322		Et, Me	141 ~ 2	1660, 1555, 1435, 1350, 945, 780		
323		"	151 ~ 3	1650, 1560, 1385, 950, 780		
324	<i>cis</i>	"	150 ~ 5	1685, 1545, 1405, 955, 780		
325	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	"	194 ~ 6	1680, 1560, 1410, 945		
326	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	"	205 ~ 10	1645, 1550, 1410, 950, 830, 780		




化合物 番号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作 用 [最小有効 濃度(M)]	抗増殖 作用抑制 率(%)
327	<i>cis</i>	Et, Me	183 ~ 8 (分 解)	1665, 1550, 1410, 955, 785		
328		"	180 ~ 5	1650, 1550, 1405, 1320, 950, 780	5 × 10 <sup>-6</sup>	
329		"	145 ~ 50	1655, 1545, 1440, 1210, 950, 780		
330		"	145 ~ 50	1680, 1545, 1410, 1380, 950, 780		
331		"	130 ~ 5	1650, 1540, 1400, 950, 780		
332		CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> - Et	153 ~ 7	1680, 1580, 1440, 950, 850, 780	10 <sup>-7</sup>	
333		"	195 ~ 7	1640, 1550, 1383, 950, 780		
334	<i>cis</i>	"	163 ~ 6	1655, 1540, 1405, 950, 780		
335	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	"	164 ~ 6	1660, 1550, 1405, 950, 775		
336	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	"	188 ~ 9	1650, 1550, 1405, 950, 780		
337		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	188 ~ 82	1580, 1550, 1480, 1385, 770, 690		
338	<i>cis</i>	"	153 ~ 5	1680, 1545, 1480, 1405, 770, 690		
339		Me-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>3</sub>	138 ~ 41	1645, 1545, 1380, 950, 780		



化合物 番号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作用 最小有効 濃度(N)	氣道感 抗増加 抑制率 (%)
340	cis  COONa	Me, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	185 ~ 9	1680, 1540, 1440, 1405, 960, 780		
341	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , Et	163 ~ 6	1655, 1540, 1405, 1300, 950, 780		
342	"	-COOEt, II	177 ~ 80	1710, 1670, 1545, 1400, 1220, 780		
343	 COONa	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	240 ~ 50	1680, 1550, 1430, 1310, 810		
344	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	"	250 ~ 60	1685, 1585, 1520, 1400, 950, 810		

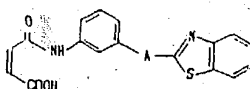
第2-5表



化合物 番号	R <sub>14</sub>	Y	融点 (°C)	物 性 値 (IR)
138	cis  COOH	6-OH	304 ~ 8	1680, 1635, 1510, 1210, 960, 750
139	"	4-Cl	178 ~ 8	1710, 1660, 1515, 1200, 945, 760
140	"	2-Me	169 ~ 70 (分) (M)	1700, 1650, 1435, 1215, 955, 780
141	"	4-OH	305 ~ 7	1690, 1640, 1580, 1445, 1260, 760
142	"	4-OMe	179 ~ 80	1670, 1430, 1250, 1050, 760
143	"	6-OMe	137 ~ 8 (分) (M)	1710, 1635, 1225, 1170, 980, 760
144	"	2-OH	200 (分) (M)	3290, 2910, 1690, 1445, 750
145	Et  COOH	"	195 ~ 6	3300, 2950, 1680, 1630, 1445, 965, 750
345	cis  COONa	6-OH	214 ~ 7	1610, 1540, 1400, 1240, 955, 750
346	"	4-Cl	168 ~ 72	1650, 1560, 1400, 1040, 755

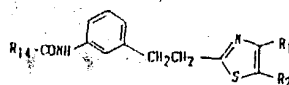
化合物 番 号	R <sub>14</sub>	Y	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)
347	cis:	2-Me	198~201	1635, 1560, 1405, 850, 755
348	"	4-OH	254~ 7	1680, 1590, 1510, 1200, 820, 780
349	"	4-OMe	234~ 6	1670, 1565, 1530, 1255, 755
350	"	6-OMe	178~ 82	1650, 1550, 1500, 1400, 1235, 1030, 760
351	"	2-OH	240 (分) M)	1680, 1540, 1190, 755
352		"	200~ 5	1550, 1430, 960, 750

第2-6表



化合物 番 号	A	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗 S N S 作用 [最小有効濃度(M)]
146	-OCH <sub>2</sub> -	182~ 3	1700, 1625, 1575, 1490, 755	
147	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -	139~ 40	1700, 1625, 1555, 1530, 953, 750	
148	-CONH-	217~ 9	1670, 1540, 1290, 1280, 750	
149	-CH-CH-CONH-	240~ 1	1705, 1685, 1620, 1580, 1540, 1265, 1180, 750	
150	-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	158~ 9	1690, 1610, 1490, 840, 750	2×10 <sup>-7</sup>
151	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	154~ 5	1700, 1620, 1550, 850, 760	

第2-7表

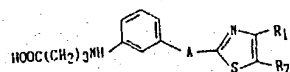


化合物番号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融点 (°C)	物性値	抗SRS作用 [最小有効濃度(M)]
152			151~3	IR 1700, 1650, 1610, 1480, 1245	
153	cis	"	159~61	IR 1710, 1640, 1530, 1440, 1180, 750	
154	cis	"	-	IR 1710, 1605, 1550, 1200, 730 NMR(CDCl <sub>3</sub> ) 2.15~2.75(4H, m), 2.75~3.55(4H, m), 5.57(2H, d), 8.75~8.10(8H, m)	
155	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	"	161~2	IR 1720, 1680, 1220, 1175, 780	
156		"	158~9	IR 1687, 1650, 1540, 755	
157		"	163~4	IR 1720, 1653, 1525, 1185, 755	
158		"	130~1	IR 1710, 1680, 1540, 1180, 755	
159		"	130~11	IR 2910, 1690, 1640, 1430	
160	cis	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-H	125~6	IR 1670, 1600, 1535, 1440, 1210, 780	
161		"	125~7	IR 1690, 1660, 1545, 1440, 1210, 790	


化合物番号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融点 (°C)	物性値	抗SRS作用 [最小有効濃度(M)]
162		(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-H	78~80	IR 1710, 1680, 1605, 1440, 1175, 780	
163		Et, Me	149~50	IR 2920, 1680, 1430, 1190, 785	
164		"	135~6	IR 1677, 1540, 1430, 1190, 785	
165		"	115~6	IR 1705, 1655, 1605, 1400, 1175, 790	
166	MeOOC-		112~3	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): δ 3.3~3.7(4H, m), 3.88(3H, s), 6.90~8.08(8H, m), 8.80(1H, broad s)	
353		"	98~100 (分) 融	IR 1580, 1435, 880, 760	2×10 <sup>-7</sup>
354		"	116~20	IR 1650, 1580, 1560, 1385, 755	
355	cis	"	223~7	IR 1660, 1580, 1405, 755	
356	cis	"	201~10	IR 1660, 1550, 1425, 1200, 755	
357	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	"	145~8	IR 1650, 1550, 1420, 750	
358		"	92~102	IR 1655, 1545, 1435, 755	10 <sup>-6</sup>
359		"	80~85 (分) 融	IR 2950, 1655, 1550, 1430, 955	
360		"	70~80	IR 2950, 1650, 1550, 1410, 950	

化合物 番 号	$R_1$	$R_1, R_2$	融 点 ( $^{\circ}\text{C}$ )	物 性 値	抗 S-N-S 作用 (最小有効濃度 $(\text{M})$ )
361			55~60	IR 2910, 1645, 1545, 1400, 750	
362		$-\text{Cl}(\text{CH}_2)_2, \text{H}$	98~98	IR 1650, 1540, 1440, 1205, 735	$2 \times 10^{-6}$
363		"	82~3	IR 1650, 1540, 1400, 1105, 735	
364		"	67~70	IR 1650, 1540, 1400, 1180, 735	
365		Et, Me	95~100	IR 2910, 1650, 1545, 1300, 780	
366		"	75~80 (5) 融	IR 2950, 1650, 1540, 1435, 875, 780	$5 \times 10^{-6}$
367		"	120~1 (5) 融	IR 2950, 1650, 1545, 1435, 1300, 780	

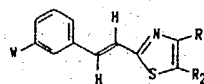
## 第 2 - B 表





化合物 番 号	$A$	$R_1, R_2$	融 点 ( $^{\circ}\text{C}$ )	物 性 値
171	$-\text{Cl}-\text{Cl}-$	$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3, \text{Et}$	115~8	IR 1705, 1590, 1330, 1190, 940, 678
172	"	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{H}$	112~3	IR 1690, 1590, 1405, 1185, 945, 775
173	"	, H	83~5	IR 1670, 1590, 1390, 945, 730
174	"	Et, Me	129~30	IR 1705, 1600, 1330, 1190, 940, 780
175	"	$-(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3, \text{H}$	127~8	IR 1700, 1590, 1330, 1180, 965, 715
176	"	$-\text{C}(\text{CH}_3)_3, \text{H}$	106~7	IR 1700, 1600, 1510, 950, 760
177	"	Et, H	115~6	IR 1695, 1590, 1190, 950, 780
178	"	$-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3, \text{H}$	96~3	IR 1705, 1590, 1330, 1190, 945
179	"	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3, \text{H}$	113~4	IR 1710, 1600, 1330, 1190, 720
180	"	$-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3, \text{H}$	108~9	IR 1710, 1590, 1330, 720

化合物番号	A	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融点 (°C)	物 性 値
181	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -		-	IR 1885, 1600, 1100, 755 NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ=1.7~2.7(5H, m), 3.15(2H, t), 4.58(2H, s), 4.9(2H, s), 6.4~8.1(9H, m)
182	-OCH <sub>2</sub> -	"	120~3	IR 1705, 1600, 1250, 1180

第2-9表

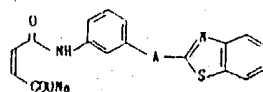


化合物番号	W	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融点 (°C)	物 性 値	抗S <sub>1</sub> R <sub>1</sub> S <sub>2</sub> 作用 (60分/100mg/m)
197	EtOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H	78~8	IR 1720, 1480, 1180, 950, 740	
198	"	Me, Me	-	IR 1720, 1540, 1440, 1175, 950, 780 NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ=1.25(3H, t), 1.5~1.9(4H, m), 2.3(s, 6H), 2.2~2.9(m, 4H), 4.1(2H, q), 6.9~7.4(5H, m)	
200	EtOOCCH <sub>2</sub> NH-		121~4	IR 1720, 1600, 1220, 950, 758	
201	EtOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NH-	"	108~9	IR 1710, 1595, 1180, 750	
202	"	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H	110~1	IR 1710, 1595, 1470, 1185, 720	
203	EtOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	Me, Me	-	IR 1710, 1595, 1480, 1280, 1190, 755 NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ=1.25(3H, t), 2.03(2H, m), 2.35(6H, s), 2.25~2.50(2H, m), 3.20(2H, m), 4.16(2H, q), 6.28~7.33(6H, m)	
204	EtOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H	89.5~90	NMR (CDCl <sub>3</sub> ): δ=1.25(3H, t), 1.78~2.48(4H, m), 3.20(2H, m), 4.13(2H, q), 6.38~8.00(12H, m)	
207	EtOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-		135~7	IR 1720, 1590, 1273, 1190, 770	
208	EtOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-	"	72~3	IR 1720, 1590, 1180, 970, 755	
209	EtOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , H	85~86	IR 1725, 1265, 1180, 945, 730	

化合物 番 号	W	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融 点 (°C)	物 性 値	抗 S R S 作用 [最小有効濃度(M)]
210			-	IR 1720, 1570, 1140, 950, 760	
211		"	-	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): δ = 0.72~2.37(10H, s), 3.62(3H, s), 3.40~4.21(2H, s), 6.62~7.39(10H, s) IR 1720, 1570, 1145, 950, 760	
212		"	87~8	NMR(CCl <sub>4</sub> ): δ = 1.26(6H, s), 1.98(2H, t), 3.62(3H, s), 3.92(2H, t), 5.55~7.95(10H, s) IR 1710, 1570, 1260, 1040, 740	
373	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> MI-	"	239~40	IR 2925, 1560, 1430, 1310, 955, 750	
374	"	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ·H	270~1	IR 2925, 1580, 1430, 960, 730	2×10 <sup>-7</sup>
375			215~8	IR 1570, 1510, 1380, 1280, 750	2×10 <sup>-7</sup>
394	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-	"	238~41 (分 解)	IR 1570, 1420, 1200, 950, 750	
395	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-	"	255~8	IR 1550, 1420, 1170, 940, 750	5×10 <sup>-7</sup>
397	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> MI-	"	257~60	IR 1595, 1570, 1410, 940, 745	
398	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> MI-	"	238~40	IR 1585, 1555, 1430, 955, 750	
399	"	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ·H	270~1	IR 1600, 1560, 1430, 980, 730	
401	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-		>320	IR 1590, 1425, 940, 745	
402	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-	"	280~2	IR 1550, 1420, 940, 750	

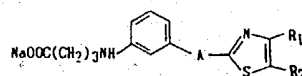
化合物 番 号	W	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融 点 (°C)	物 性 値	抗 S R S 作用 [最小有効濃度(M)]
403	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ·H	289~90	IR 1545, 1415, 950, 730	
404	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> O-		216~9	IR 1580, 1430, 1270, 750	
405		"	230 (分 解)	IR 2920, 1620, 1560, 1440, 750	
406		"	198~203	IR 1575, 1520, 1480, 1445, 1165, 950, 760	
407		"	250 (分 解)	IR 1545, 1400, 1200, 1030, 740	5×10 <sup>-8</sup>
409	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	"	>350	IR 1615, 1425, 1345, 1090, 1070, 823	
410	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	"	227~30	IR 1580, 1410, 945, 750	
411	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	"	278~82	IR 1580, 1430, 1310, 950, 750	10 <sup>-8</sup>
412	NaOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ·H	285~8	IR 1550, 1440, 980, 730	
413	"	Na·Na	285~90	IR 1580, 1410, 950, 765	

第2-10表




化合物 番号	A	融点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗 S R S 作用 [最小有効濃度(M)]
368	-OCH <sub>2</sub> -	115~ 7	1680, 1560, 1440, 750	10 <sup>-7</sup>
369	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -	87~ 70	1570, 1440, 1355, 750	10 <sup>-6</sup>
370	-CONH-	277~ 80	1665, 1540, 1435, 1275, 745	
371	-CH-CH-CONH-	341~ 4	1670, 1545, 1435, 1260, 1070, 745	
372	-NHCCH <sub>2</sub> -	134~ 8	1600, 1560, 1430, 1305, 850, 755	

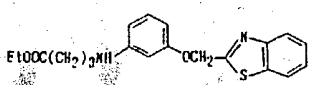
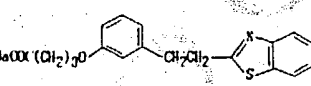
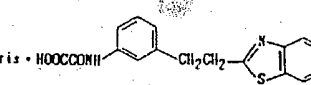
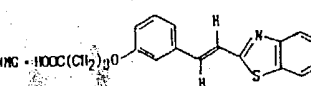
第2-11表



化合物 番号	A	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗 S R S 作用 [最小有効濃度(M)]
376	-(Cl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		148~ 50	2900, 1600, 1550, 1430, 1100, 760	5×10 <sup>-7</sup>
377	-CH-CH-	Me, Me	133~ 5	1600, 1555, 1410, 950, 770	2×10 <sup>-7</sup>
378	"		179~ 82	1560, 1400, 1305, 940, 770	
379	"		167~ 70	1625, 1540, 1405, 940, 775	
380	"		237~ 9	1560, 1410, 1100, 958, 830, 745	
381	"		205~ 7	1560, 1420, 950, 740, 690	
382	"	Et, Me	144~ 6	1540, 1410, 1330, 950, 765	
383	"	-CH(Cl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> .H	125~ 9	1560, 1400, 1300, 940, 765	
384	"	-(Cl <sub>2</sub> )(Cl <sub>3</sub> ).H	165~ 70	1625, 1550, 1405, 950, 768	
385	"	-(Cl <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>3</sub> .Et	154~ 5	1555, 1430, 950, 705	

化合物 番号	A	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗 S R S 作用 [最小有効濃度(N)]
386	-CH=CH-	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> .H	155 ~ 7	1580, 1410, 1100, 950, 745	
387	"	Et . H	138 ~ 40	1550, 1410, 950, 765	10 <sup>-6</sup>
388	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> .H	133 ~ 5	1555, 1410, 950, 770, 685	
389	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> .H	123 ~ 7	1595, 1560, 1435, 1410, 955, 770	10 <sup>-7</sup>
390	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> .H	112 ~ 5	1580, 1410, 950, 770, 685	
391	"	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub> .H	153 ~ 4	1550, 1410, 950, 770	
392	-OCH <sub>2</sub> -		125 ~ 30	1615, 1570, 1210, 750	
393	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> -	"	139 ~ 45	1675, 1600, 1580, 1400, 755	
400	-CH=CH-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> . H	270 ~ 6	1600, 1550, 1430, 955, 730	

第2-12表

化合物 番号	構 造 式	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)
205		98 ~ 9	1715, 1600, 1250, 1175, 750
409		207 ~ 8	1557, 1430, 1165, 1040, 750
420		224 ~ 5	1680, 1520, 1440, 750
421		108 ~ 9	1570, 1430, 1085, 750



第 3 表

被験化合物		抗 SRS 作用
化合物番号	実施例	[最小有効濃度 (M)]
1	1	$5 \times 10^{-8}$
189	9	$10^{-8}$
199	13	$2 \times 10^{-7}$
213	17	$5 \times 10^{-8}$
396	19	$2 \times 10^{-7}$
414	21	$10^{-8}$
422	23	$10^{-8}$
423	24	$10^{-8}$
424	25	$5 \times 10^{-7}$
426	27	$2 \times 10^{-7}$

第 4 表

被験化合物		気道抵抗増加抑制率
化合物番号	投与量 (mg/kg)	(%)
213	30	51
223	3	87
227	3	71
272	10	37
297	10	62
353	30	79
396	3	55

第 5 表

化合物番号	急性毒性値 (LD <sub>50</sub> mg/kg)
2	> 3000
26	> 3000
213	> 3000
216	> 3000
232	3000
247	> 3000
248	> 3000
249	1000 ~ 2000
281	> 3000
300	1000 ~ 2000
303	2000
313	1560
314	2000 ~ 3000
315	1000 ~ 2000
317	1032
324	1360
325	2000

化合物番号	急性毒性値 (LD <sub>50</sub> mg/kg)
326	> 3000
353	3308
355	1928
382	1928
396	2000 ~ 3000
418	> 3000

第1頁の続き

⑤Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

C 07 D 277/24

277/30

277/64

417/12

//C 07 D 417/12

257.00

277.00

7330-4C

7431-4C

⑦発明者 筒井 幹雄

茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬品株式会社研究所内

⑦発明者 高橋 和雄

茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬品株式会社研究所内

⑦発明者 三井田 均司

茨城県稲敷郡阿見町大字若栗字降木500番地 三菱油化薬品株式会社研究所内

# 手続補正書

昭和61年10月22日

特許庁長官 黒田 明雄 閣下

## 1. 事件の表示

昭和60年特許願第228912号

## 2. 発明の名称

チアゾール誘導体及びそれを有効成分とするロイコトリエン拮抗剤

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 (596) 三菱化成工業株式会社

## 4. 代理人

住所 〒107 東京都港区赤坂2-10-8 第一信和ビル

氏名 芥理士 (7866) 電話 (586)1738-9

## 5. 補正命令の日付 自発

## 6. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の欄

## 7. 補正の内容

明細書の発明の詳細な説明の欄を以下のとおり補正する。

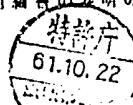
(1) 明細書第32頁12行目の「各種疾患の予防及び治療」を「各種疾患、例えば喘息等のアレルギー性疾患、脳虚血に起因する脳浮腫、脳血管狭窄又は冠血流量減少による狭心症等の予防及び治療」と補正する。

(2) 明細書第45頁下から1行目の「化合物番号2~165」を「化合物番号2~165及び444~447」と補正する。

(3) 明細書第52頁下から6行目の「0.11μg」を「0.11μg」と補正する。

(4) 明細書第53頁8行目の「化合物番号207~212」を「化合物番号207~212及び431~433」と補正する。

(5) 明細書第54頁8行目の「化合物番号214~395」を「化合物番号214~395及び434~436」と補正



する。

(6) 明細書第5頁2行目の「接触」を「抽出」と補正する。

(7) 明細書第6頁3行目の「実施例31」を「実施例33」と、明細書第6頁3行目の「実施例32」を「実施例34」と、明細書第6頁4行目の「実施例33」を「実施例35」と、明細書第6頁4行目の「実施例34」を「実施例38」と、明細書第6頁5行下から3行目の「実施例35」を「実施例37」と補正する。

(8) 明細書第6頁2行下から1行目と明細書第6頁3行1行目との間に以下の文章を挿入する。

#### 「実施例31」

2-[トランス-3-(3-カルボキシ-3,3-ジメチルプロピルオキシ)スチリル]-4-イソプロピルチアゾールの合成 (化合物番号430)

エタノール 5ml に 2-[トランス-3-(3,3-ジメチル-3-エトキシカルボニルプロピルオキシ)スチリル]-4-イソプロピルチアゾール 200mg を溶かし、これに10%水酸化カリウム水溶液 2ml

と40%ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド・メタノール溶液 3滴を加え、1時間室温でエステル加水分解を行った。反応終了後、エタノールを減圧留去し、残渣に10%塩酸を加えてpH 1~2とした後、エチルエーテルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して生じた固体をメタノールから再結晶して標記化合物123mg(収率86%)を得た。

m.p.: 112~113 °C

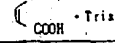
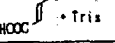
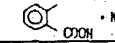
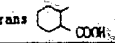
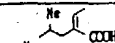
IR:  $\nu$  = 1705, 1285, 1160, 1100, 740  $\text{cm}^{-1}$

#### 実施例32











##### 各種スチリルカルボン酸の合成


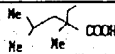
実施例31と同様に処理することにより、第2表に化合物番号 437~443 として示す標記化合物を得た。」

(9) 明細書第7頁を以下のように補正する。

化合物番号	R <sub>14</sub>	X	融点(°C)	物性値	抗SRS作用(最小有効濃度(M))	気道抵抗抑制率(%)
415	 • Tris	H	179~80	IR 1625, 1580, 1350, 1330, 1060, 750		
416	 • Tris	"	108~9	IR 1625, 1615, 1550, 1380, 1050, 750		
417	 • NMG	"	135~40 224~5	IR 1650, 1550, 1475, 1080, 755		
418	Trans  • NMG	"	95~6 (分解)	IR 1660, 1550, 1400, 1080, 750		
419	HOOC(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> • Tris	"	162~3	IR 1630, 1605, 1600, 1580, 1410, 1060, 750		
444	 • NMG	"	133~5	IR 1685, 1630, 1520, 1190, 750		

(10) 明細書第8-9頁を以下のように補正する。

化合物 番 号	$R_1$	$R_2$	融 点 ( $^{\circ}\text{C}$ )	物 性 値 (R)	抗SRS 作 用 [最小有効 濃度( $\mu\text{M}$ )]	気道抵 抗増加 抑制率 (%)
302	$\text{NaOOC}(\text{CH}_2)_2-$	"	-207~10	1660, 1550, 1410, 945, 780		
303	$\text{NaOOC}(\text{CH}_2)_3-$	$-\text{CH}(\text{Cl})_2$	260~70 (分 解)	1650, 1555, 1408, 943, 690		
304		"	150~3	1680, 1550, 1445, 1400, 1210, 855, 780		
305		"	120~6	1660, 1550, 1410, 950, 780		
306		"	100~5 (分 解)	1650, 1540, 1400, 950, 780		
307		"	127~30	1660, 1575, 1380, 930, 710	$2 \times 10^{-8}$	
308		"	120~5 (分 解)	1680, 1550, 1280, 980, 725		96
309		"	55~80	1650, 1550, 1400, 950, 780		
310		"	130~5	1650, 1540, 1400, 950, 775		93
311		"	120~3	1650, 1540, 1400, 950, 780		
312		"	90~95	1650, 1540, 1400, 950, 790		
445		$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	159~60	1670, 1520, 1190, 980, 760		

化合物 番 号	R <sub>14</sub>	R <sub>1</sub>	融 点 (°C)	物 性 値 (IR)	抗SRS 作用 [最小有効 濃度(μ)]	気道抵 抗増加 抑制率 (%)
446		$-(CH_2)_4CH_3$	155~ 6	1670, 1540, 1410, 950, 780		
447		"	184~ 5	1680, 1580, 1410, 1200, 955		

(11) 明細書第106頁を以下のように補正する。

化合物 番 号	W	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融 点 (°C)	物 性 値	抗 S R S 作用 [最小有効濃度(M)]
403	<chem>NaOOC(CH2)3O-</chem>	<chem>C6H5-H</chem>	289~ 90	IR 1545, 1415, 950, 730	
404	<chem>NaOOC(CH2)4O-</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	216~ 9	IR 1560, 1430, 1270, 750	
405	<chem>c1ccccc1C(=O)O[Na]</chem>	"	230 (分 解)	IR 2920, 1620, 1560, 1440, 750	
406	<chem>CC(C)(C)C(=O)O[Na]</chem>	"	198~203	IR 1575, 1520, 1480, 1445, 1165, 950, 760	
407	<chem>c1ccccc1C(=O)O[Na]</chem>	"	250 (分 解)	IR 1545, 1400, 1200, 1030, 740	$5 \times 10^{-4}$
409	<chem>NaOOC(CH2)3-</chem>	"	>250	IR 1815, 1425, 1345, 1090, 1070, 823	
410	<chem>NaOOC(CH2)4-</chem>	"	227~ 30	IR 1560, 1410, 945, 750	
411	<chem>NaOOC(CH2)5-</chem>	"	278~ 82	IR 1560, 1430, 1310, 950, 750	$10^{-5}$
412	<chem>NaOOC(CH2)4-</chem>	<chem>C6H5-H</chem>	265~ 8	IR 1550, 1440, 960, 730	
413	"	<chem>Me, Me</chem>	285~ 90	IR 1560, 1410, 950, 765	
431	<chem>CC(C)(C)C(=O)OCC</chem>	<chem>-CH(CH3)2, H</chem>	油状物	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ = 1.4(6H, s), 1.45(6H, d), 1.4(3H, t), 2.15(2H, t), 2.9~3.4(1H, m), 3.95~4.42(4H, m), 8.7~7.42(7H, m) IR 1720, 1590, 1260, 1145, 1020	

化合物 番 号	W	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	融 点 (°C)	物 性 値	抗 S R S 作用 [最小有効濃度(M)]
432	<chem>CC(C)(C)C(=O)OCC</chem>	<chem>-CH(CH3)2, H</chem>	油状物	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ = 1.33(6H, d), 1.69(4H, q), 1.85(6H, t), 2.07(2H, t), 2.80~3.40(1H, m), 3.65(3H, s), 3.92(2H, t), 6.68~7.35(7H, m) IR 1720, 1590, 1240, 1140, 1040	
433	<chem>CC(C)(C)C(=O)OCC</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	油状物	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ = 0.66~1.12(6H, m), 1.3~1.9(4H, m), 1.95~2.30(2H, t), 3.67(3H, s), 3.7~4.28(2H, m), 6.69~8.10(10H, m) IR 1720, 1240, 1140, 1030, 760	
434	<chem>c1ccccc1C(=O)O[Na]</chem>	"	>300	IR 1580, 1380, 1210, 945, 750	$2 \times 10^{-6}$
435	<chem>c1ccccc1C(=O)O[Na]</chem>	"	287~ 8	IR 1610, 1505, 1380, 950, 750	$10^{-7}$
436	<chem>CC(C)(C)C(=O)O[Na]</chem>	"	198~203	IR 1575, 1520, 1445, 1040, 760	$10^{-6}$
437	<chem>c1ccccc1C(=O)O</chem>	<chem>-CH(CH3)2, H</chem>	179~ 81	IR 1690, 1565, 1265, 1025, 965	
438	<chem>CC(C)(C)C(=O)O</chem>	"	108~ 8	IR 1690, 1590, 1220, 965, 780	$2 \times 10^{-6}$
439	<chem>CC(C)(C)C(=O)O</chem>	"	油状物	NMR(CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ = 0.92(6H, t), 1.35(6H, d), 1.82(4H, q), 2.9~3.8(1H, m), 3.25(2H, s), 6.4~7.34(7H, m) IR 1685, 1590, 1250, 950, 770	
440	<chem>CC(C)(C)C(=O)O</chem>	<chem>c1ccccc1</chem>	129~ 30	IR 1680, 1585, 1440, 1210, 750	$5 \times 10^{-6}$
441	<chem>CC(C)(C)C(=O)O</chem>	"	95~ 8	IR 1665, 1570, 1380, 1200, 950	
442	<chem>CC(C)(C)C(=O)O</chem>	<chem>-(CH2)2CH3, H</chem>	64~ 5	IR 1690, 1440, 1260, 955	
443	<chem>CC(C)(C)C(=O)O</chem>	<chem>-CH(CH3)2, H</chem>	104~ 5	IR 1700, 1280, 1200, 1150, 960	